

*Meinen Eltern*

# Ringtransformationen an chiralen $\alpha$ -Alkylidenlactonen



## D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

d o c t o r r e r u m n a t u r a l i u m

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie  
eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I  
der Humboldt-Universität zu Berlin  
von

Dipl.-Chem. Andreas Otto  
geb. am 23.04.1967 in Leipzig

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin  
Prof. Dr. Dr. h.c. H. Meyer

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I  
Prof. Dr. J. P. Rabe

Gutachter:

1. Prof. Dr. J. Liebscher
2. Prof. Dr. G. Szeimies
3. Prof. Dr. R. Beckert

Tag der mündlichen Prüfung 18. November 1999

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische und Bioorganische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin unter Anleitung von Prof. Dr. J. Liebscher in der Zeit von November 1994 bis September 1999 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Liebscher danke ich sehr für die wertvollen Anregungen, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die ständige Diskussionsbereitschaft. Die in allen Fragen gewährte Unterstützung trug wesentlich zu einer angenehm offenen Arbeitsatmosphäre bei.

Mein Dank gilt allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern des Arbeitskreises, die durch ständige Hilfsbereitschaft und Kollegialität ein ausgezeichnete Arbeitsklima schufen.

Dr. Michael Pätzelt danke ich für seine fachliche Unterstützung und seine ständige Bereitschaft zur Diskussion.

Frau Dilewski und Frau Brosche möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei experimentellen Arbeiten danken.

Dr. Joachim Leistner danke ich für die Anfertigung der CD-Spektren und für die gewährte Unterstützung bei HPLC-Untersuchungen.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Humboldt-Universität zu Berlin, insbesondere den Mitarbeitern des NMR-spektroskopischen Labors für die zuverlässige schnelle Bereitstellung des umfangreichen Spektrenmaterials aus Routine- und Spezialmessungen.

Dr. Burkhard Ziemer und Frau Neubauer, Humboldt-Universität zu Berlin, danke ich für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Dr. Büchtig, Max-Delbrück-Zentrum Berlin-Buch, möchte ich für die Anfertigung von hochaufgelösten Massenspektren danken.

## Publikationen

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Otto, A.; Ziemer, B.; Liebscher J., „*Synthesis of Chiral 4-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)pyrazolidin-3-ones by Ring-Chain Transformation of  $\alpha$ -Alkylidenlactones with Hydrazines*“, Eur. J. Org. Chem., **1998**, 2667-2672

Otto, A.; Ziemer, B.; Liebscher J., „*Optically Active  $\alpha$ -Spirocyclopropyllactones and 3-Aminopyrrolidones via Stereoselective Diazoalkane Cycloaddition at  $\alpha$ -Alkylidenelactones*“, Synthesis, **1999**, 6, 965-972

Otto, A.; Abegaz, B.; Ziemer, B.; Liebscher, J., „*Stereoselektive synthesis of ( $\omega$ -hydroxyalkyl)-2-pyrrolidinones from  $\alpha$ -alkylidenelactones and nitromethan*“, Tetrahedron: Asymmetrie, **1999**, im Druck

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielstellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Synthese von <math>\alpha</math>-Ylidenlactonen</b>	<b>7</b>
2.1	Allgemeine Methoden zur Darstellung von $\alpha$ -Ylidenlactonen	7
2.2	Synthese der eingesetzten optisch aktiven $\alpha$ -Alkylidenlactone	14
<b>3</b>	<b>Prinzipielle Reaktionsmöglichkeiten</b>	<b>17</b>
3.1	Allgemeines Reaktionsverhalten von $\alpha$ -Alkylidenlactonen sowie bekannte Reaktionen	17
3.2	Modellbetrachtungen zur Stereoselektivität	22
<b>4</b>	<b>Hydroxyalkylheterocyclen durch Ringtransformationen von <math>\alpha</math>-Alkylidenlactonen</b>	<b>26</b>
4.1	Ringtransformationen mit Binucleophilen	26
4.1.1	Ringtransformationen durch Hydrazine	26
4.1.2	Ringtransformationen durch Nitromethan	33
4.1.3	Ringtransformationen durch o-Aminothiophenol	42
4.2	Ringtransformationen über primäre Cycloaddition. an der C-C-Doppelbindung	49
4.2.1	1,3-Dipolare Cycloaddition von Diazoverbindungen	49
4.2.1.1	1,3-Dipolare Cycloaddition	49
4.2.1.2	Photolytische Umwandlung der Pyrazoline	56
4.2.1.3	Reduktive Spaltung und Ringtransformation der Pyrazoline	61
4.2.2	Ringtransformationen über Epoxidierung	64
4.2.2.1	Epoxidierung der C-C-Doppelbindung	64
4.2.2.2	Ringtransformationen an Oxiranlactonverbindungen	68
4.2.2.2.1	Reaktionen mit $\alpha$ -Mercapto- $\beta$ -amino bzw. $\alpha$ -Mercapto- $\beta$ -bromverbindungen	68
4.2.2.2.2	Reaktionen mit aromatischen Aminen	70

4.3	Ringtransformationen über 1,4-Addition von Organokupferverbindungen und Halolactonisierung .....	72
4.3.1	1,4-Additionen von 1-olefinischen Organokupferverbindungen .....	72
4.3.2	Ringtransformationen durch Halolactonisierung .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>124</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AIBN	Azabisobutyronitril
ATPH	Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
brine	gesättigte Kochsalzlösung
BuLi	Buthyllithium
CD	Circulardichroismus
c-HexOH	Cyclohexanol
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DV	Diastereomerenverhältnis
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
eq.	Äquivalente
H	n-Hexan
Het	Heterocyclus
HPLC	engl. Abkürzung für Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
HR-MS	engl. Abkürzung für hochauflösende Massenspektrometrie
INAS	intramolekulare nucleophile Acylsubstitution
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Ln	Ligand

M	Metall
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MsCl	Methylsulfonylchlorid
NBS	N-Bromsuccinimid
NOE	engl. Abkürzung für Kern-Overhauser-Effekt
Nu	Nucleophil
Pd/C	Palladium/Kohle
Ph	Phenyl
PM3	engl. Abkürzung für parametrische Methode Nr.3
p-TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
R*	chirale Gruppe
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Tos	Toluolsulfonyl

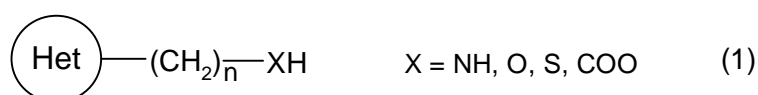
Um dem Leser die Zuordnung der Strukturen zu den in den Tabellen und im Text verwendeten Substanznummern zu erleichtern, wurden dieser Arbeit am Ende zwei Formelklapptafeln beigelegt.



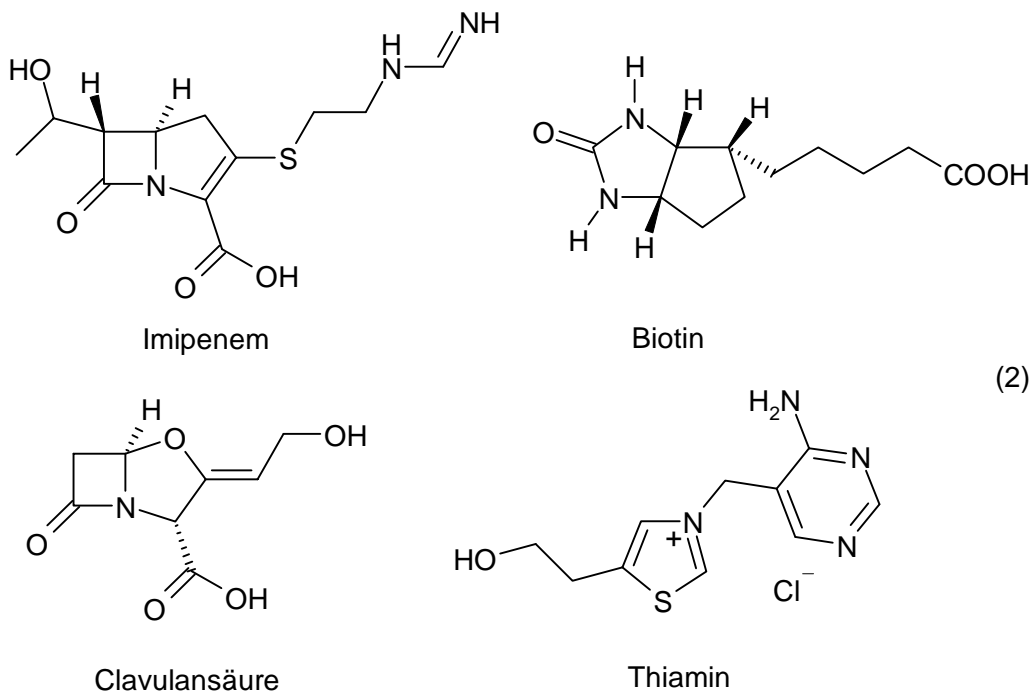
# 1 Einleitung und Zielstellung

In der chemischen Literatur handeln mehr als zwei drittel aller publizierten Arbeiten von heterocyclischen Systemen. Über die Hälfte aller Naturstoffe sind Heterocyclen und heterocyclische Ringe sind in außerordentlich vielen pharmakologisch wirksamen Molekülen enthalten.

Heterocyclen mit endständigen Heteroatomen in einer Alkylseitenkette (1) sind attraktive Syntheseeziele. Sie stellen essentielle Strukturelemente in vielen biologisch aktiven Verbindungen dar.

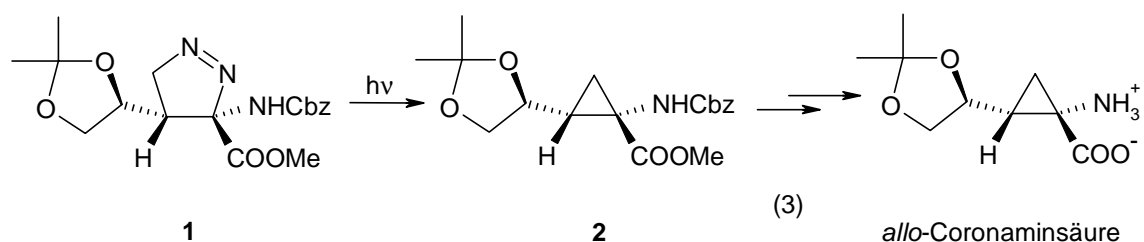


Als Beispiele für chirale Naturstoffe seien hier die Vitamine Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>), Biotin (Vitamin H) oder die zu den nichtklassischen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gehörenden Substanzen Clavulansäure und Imipenem genannt [1].

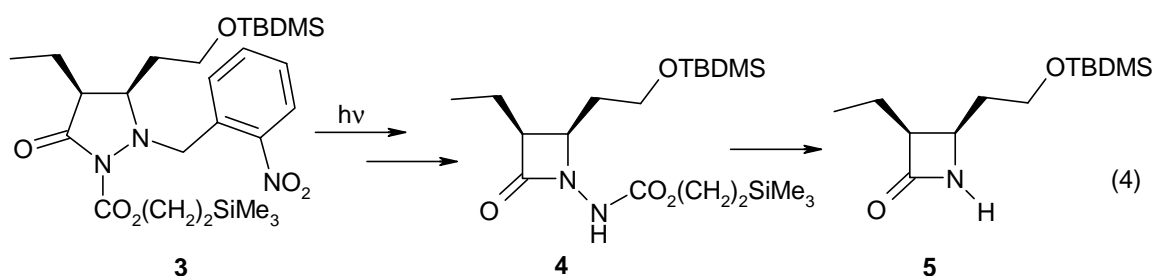


Neben dem Aspekt der biologischen Wirksamkeit dienen funktionalisierte Heterocyclen häufig als Ausgangsstoffe für weitere Transformationen. So lassen sich Pyrazoline **1** durch

Stickstoffextrusion in Cyclopropansysteme überführen, die struktureller Bestandteil verschiedener Verbindungen in Pflanzen und Mikroorganismen sind [2].



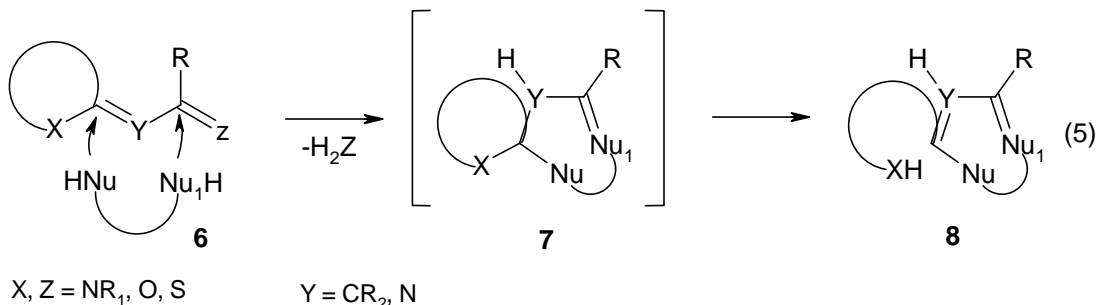
White zeigte die Transformation von Pyrazolidinonen **3** in *cis*-Azetidinone **4**, welche wiederum zu Vorstufen hochwirksamer Carbapenem-Antibiotika **5** umgesetzt werden können [3] [4].



Zur Darstellung derartiger Verbindungen (1) wurden in den letzten Jahren eine ganze Reihe von Synthesen entwickelt. Für den Organiker ist es besonders wünschenswert, ein verallgemeinerungsfähiges Syntheseprinzip zu besitzen, mit dem eine Vielzahl von neuen Verbindungen einer Substanzklasse zugänglich sind.

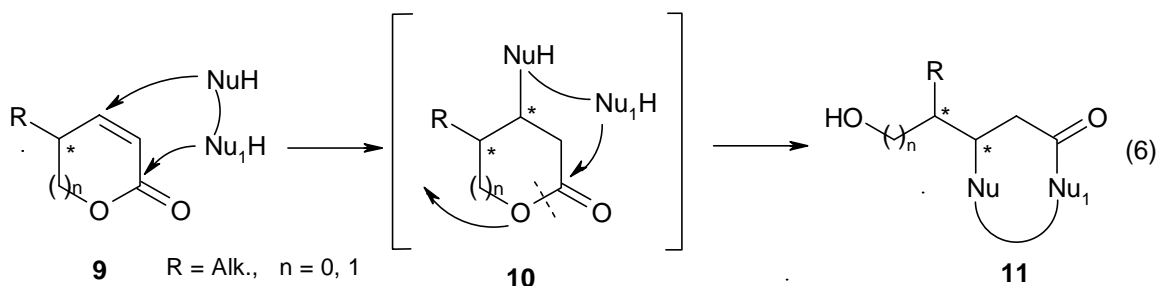
Ein seit etwa 15 Jahren erfolgreich eingesetztes Verfahren zur Darstellung von Heterocyclen mit funktionalisierter Alkylseitenkette ist die Ringtransformation mit Ring-Ketten-Transfer [5] [6] [7] [8] [9] [10]. Darunter sind Reaktionen zu verstehen, bei denen durch nucleophile Substitution an ein geeignetes Substrat, in einem Syntheseschritt aus einem entsprechend substituierten Heterocyclen unter Freisetzung einer funktionalisierten Alkylseitenkette ein neuer Ring entsteht (5). Dabei wird der cyclische Teil des Edukts zur Seitenkette, während die „ehemalige“ Kette Bestandteil des neuen Heterocyclen ist [11].

Als ein spezieller Typ dieser Synthesevariante sei die Umsetzung alkylverbrückter heteroanaloger 1,3-Dicarbonylverbindungen **6** mit bifunktionellen Nucleophilen (z.B. Hydrazine) zur Bildung neuer cyclischer Systeme **8** erwähnt.



Durch dieses Synthesekonzept werden allerdings vorzugsweise aromatische Heterocyclen erhalten.

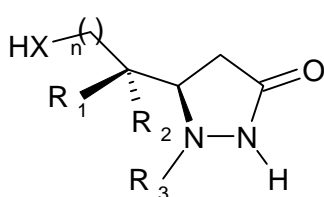
Um einen allgemeinen Zugang zu partiell gesättigten Heterocyclen zu bekommen, hat sich ein Ringtransformationskonzept bewährt, in dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäurederivate (**6**) als geeignete Edukte eingesetzt werden [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]. Im Unterschied zu den Verbindungen der Struktur **6** befinden sich die beiden elektrophilen Zentren in *einem* Cyclus **9**. Außerdem liegt eines der beiden Zentren in einer niedrigeren Oxidationsstufe vor, so daß dort ausschließlich Additionsreaktionen stattfinden. Die meisten in der Literatur beschriebenen Vertreter dieser Stoffklasse sind  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lactone **9**. Werden Verbindungen dieses Typs mit Binucleophilen ( $\text{Nu} = \text{NH}, \text{S}, \text{O}$ ) umgesetzt, so entsteht ein neuer Heterocyclus **11** mit einer Hydroxyalkylseitenkette.



Bei diesen Reaktionen erfolgt der Primärangriff durch eine *Michael*-artige Addition an die polarisierte Doppelbindung von **9**. In einem zweiten Schritt führt der anschließende Angriff des zweiten Nucleophils ( $\text{HNu}_1$  in **10**) an der Carbonylgruppe zur Ringöffnung und Ausbildung des Hydroxyalkylheterocyclus **11**.

Der synthetisch wertvolle Aspekt dieser Reaktion besteht in der Möglichkeit, durch konjugierte Addition ein neues Chiralitätszentrum zu generieren und erlaubt somit den stereoselektiven Zugang zu verschiedenartigen chiralen alkylsubstituierten Heterocyclen.

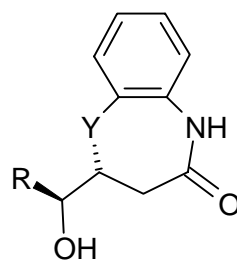
Durch den Einsatz von Hydrazinen als Binucleophile erhält man einen eleganten Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxyalkylpyrazolidinonen **12** [13] [14] [17] [19]. Mit Aminothiophenol als Binucleophil gelang es *Bohrisch* [15] neuartig substituierte pharmakologisch interessante chirale Benzo-[1,4]-thi- und diazepinone **13** zu synthetisieren.

**12**

$R_1 = \text{Me}, \text{CH}_2\text{OH}$

$R_2 = \text{H}, \text{Me}$

$R_3 = \text{H}, \text{Me}$

**13**

$Y = \text{S}, \text{NH}$

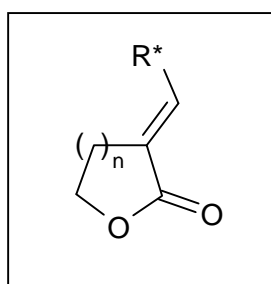
$R = \text{Me}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OAc}$

(7)

In weiteren Arbeiten werden Umsetzungen mit Hydroxylaminen zu chiralen Isoxazolidinonen beschrieben [21]. Erwähnenswert sind die Ergebnisse von *Chmielewski* et al. vgl. z.B. [18] [22] zur Darstellung von  $\beta$ -Lactamen durch Ringtransformation aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Zuckerlactonen.

Zielstellung für die vorgelegte Arbeit ist die Erweiterung der Synthesemöglichkeiten des Ring-Ketten-Transformationskonzeptes. Es stellte sich die Frage, ob sich dieses Reaktionsprinzip auch auf  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lactonsysteme mit exocyclischer konjugierter Doppelbindung mit Chiralität in der Seitenkette **14** übertragen läßt.

Die Reaktivität dieser Stoffklasse ist bisher nur in wenigen Publikationen untersucht worden (s. **Kap. 3**). Umsetzungen an diesen Systemen waren zu Beginn der Arbeiten nur an achiralen Vertretern bekannt. Durch die Wahl der Reste in der Seitenkette werden weiterhin Aussagen zum Einfluß von  $R^*$  auf die Diastereoselektivität der ablaufenden Reaktion erwartet.



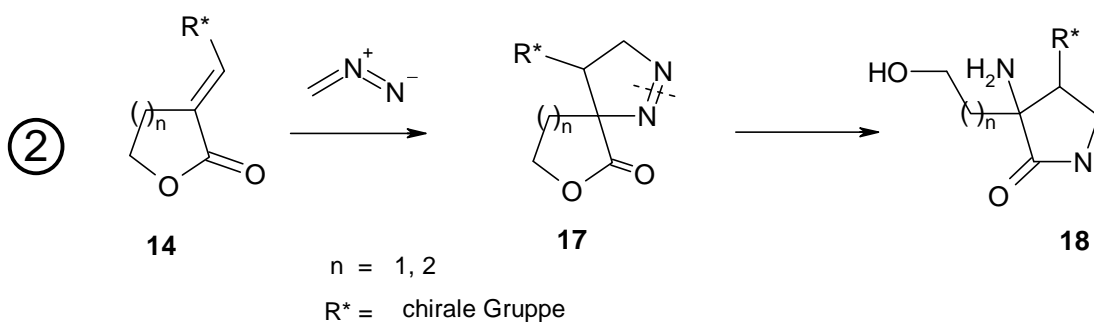
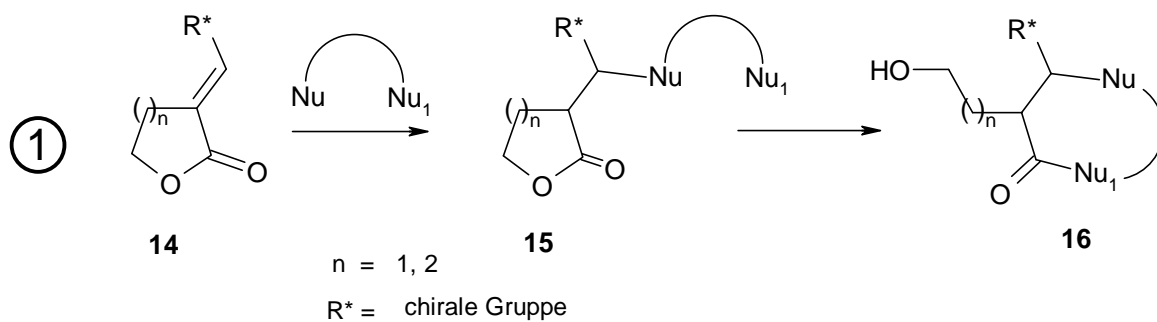
$$\begin{aligned} n &= 1, 2 \\ R^* &= \text{chirale Gruppe} \end{aligned} \quad (8)$$

**14**

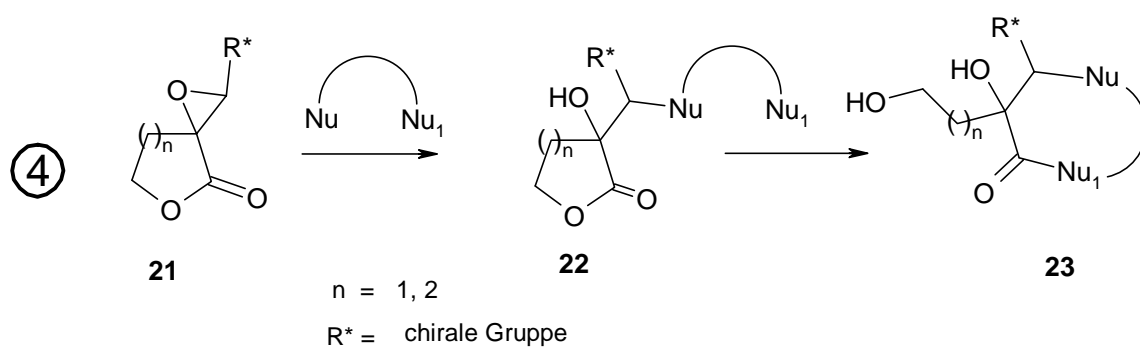
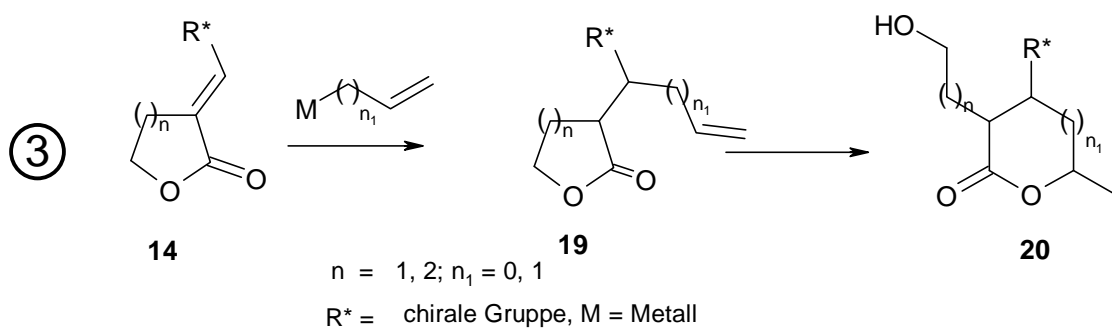
Die Variation umfaßt hierbei den Raumanpruch der chiralen Gruppierung, den Einsatz blockierter und freier funktioneller Gruppen sowie das Vorhandensein unterschiedlicher Heteroatome in  $R^*$ . Neben  $R^*$  soll ebenfalls die Ringgröße ( $n = 1, 2$ ) variiert werden.

In Anlehnung an bereits etablierte Verfahren für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen sind folgende vier allgemeine Konzepte für Ringtransformationen zu prüfen:

- (1) Reaktionen mit Binucleophilen
- (2) 1,3-Dipolare Cycloadditionen und nachfolgende Ringspaltung bzw. Ringkontraktion
- (3) 1,4-Addition von Metallorganen und anschließender Halolactonisierung
- (4) Epoxidierung der C-C-Doppelbindung und anschließender Umsetzung mit Binucleophilen



(9)

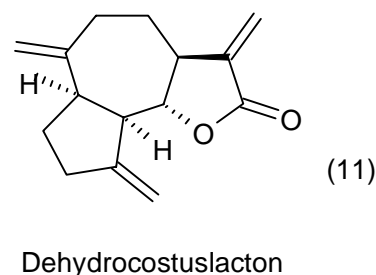
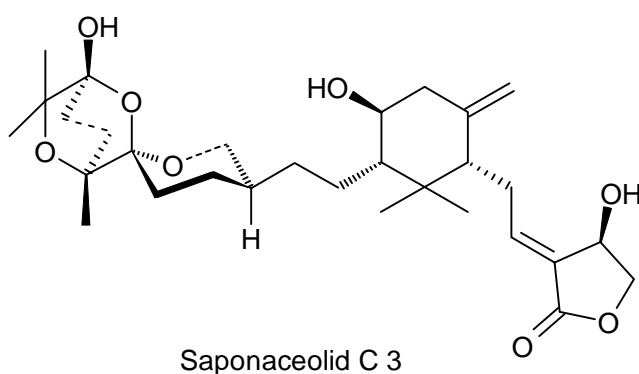


Es galt weiterhin zu untersuchen, inwieweit sich äußere Einflußfaktoren wie Reaktionstemperatur, Lösungsmittel, Druck sowie gegebenenfalls Katalysatoren oder Mikrowellenstrahlung auf das Reaktionsverhalten auswirken.

## 2 Synthese von $\alpha$ -Ylidenlactonen

### 2.1 Allgemeine Methoden zur Darstellung von $\alpha$ -Ylidenlactonen

Die Synthese von  $\alpha$ -Ylidenlactonen hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Es wurde erkannt, daß die biologische Aktivität einiger Naturstoffe gerade auf dieses Strukturelement zurückzuführen ist [23].



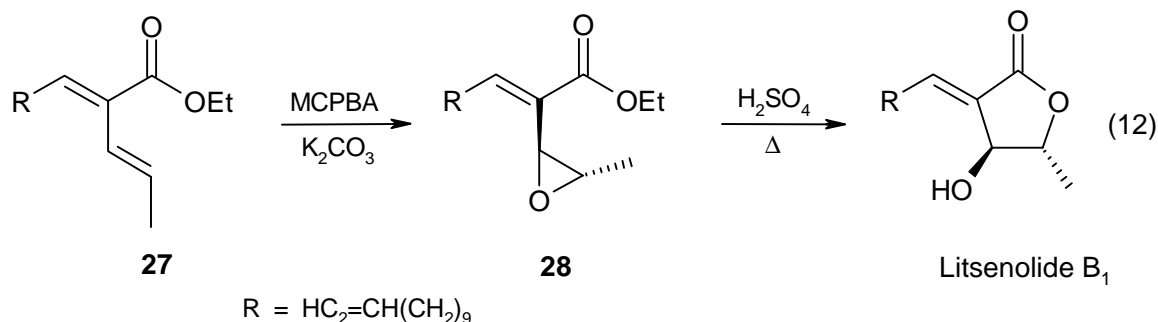
So wird die *in vitro* Antitumoraktivität des Triterpenes *Saponaceolid C 3* [23] mit dem Vorhandensein der  $\alpha$ -Alkyliden- $\gamma$ -butyrolactoneinheit begründet. Es wird angenommen, daß eine *Michael*-artige Reaktion mit körpereigenen Nucleophilen wie L-Cystein oder schwefelhaltigen Enzymen stattfindet [24]. Eine andere biologisch wirksame Verbindung dieser Substanzklasse ist *Dehydrocostuslacton* (s. **Kap. 4.1.2**). Dieser Naturstoff ist als Pflanzenwachstumsregulator bekannt [91] und er zeigt eine hohe antibakterielle Wirksamkeit gegen *Mycobacterium tuberculosis* und *avium* [25].

In Reviews von *Grieco* [26] und *Petragnani* [27] wird eine ausführliche Übersicht über verschiedene Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ - und  $\delta$ -butyrolactonen gegeben.

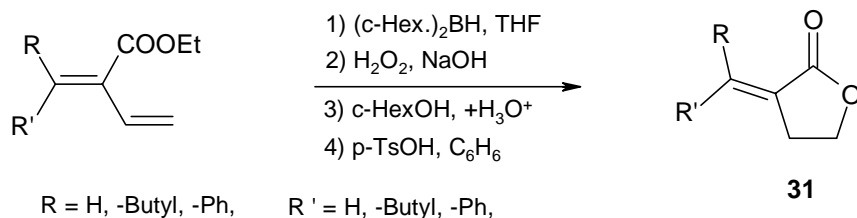
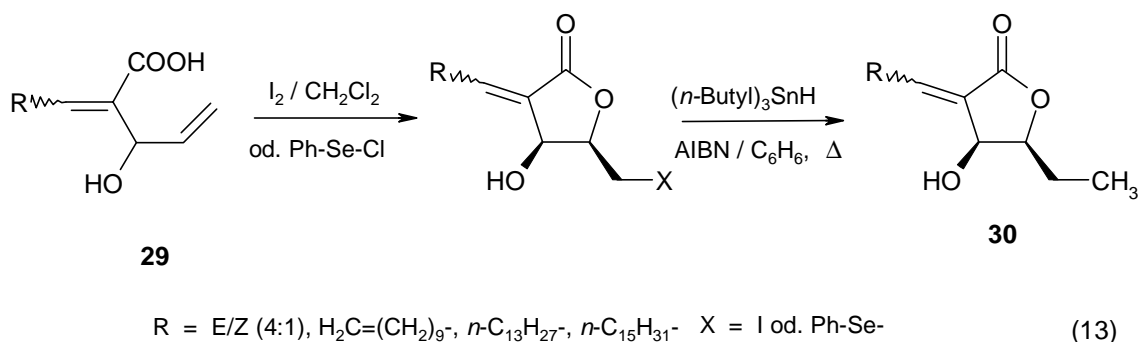
Für die Darstellung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen stehen prinzipiell drei verschiedene Methoden zur Verfügung:

**Methode A:** *Aufbau von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen aus nichtcyclischen Vorstufen mit vorgebildeter  $\alpha$ -Alkylideneinheit*

Eine Variante dieser Methode nutzten *Kende* und *Toder* [28] bei der Totalsynthese des Naturproduktes *Litsenolid B1*. Dieses, zur Klasse der 3-Alkyliden-4-hydroxy-2(3*H*)-furanone gehörende Produkt, wird durch chemoselektive Epoxidierung des Dienesters **27** und anschließender säurekatalysierter Cyclisierung des Epoxyesters **28** erhalten (12).



Durch Umsetzung von ungesättigten Säuren **29** nach klassischen Lactonisierungsverfahren wie der Iod- oder Selenolactonisierung und anschließender radikalischer *n*-tri-Butylzinnhydrid-Reduktion, gelingt die Synthese von *cis*- $\alpha$ -Alkylidenlactonen **30** [29] [30] [31].

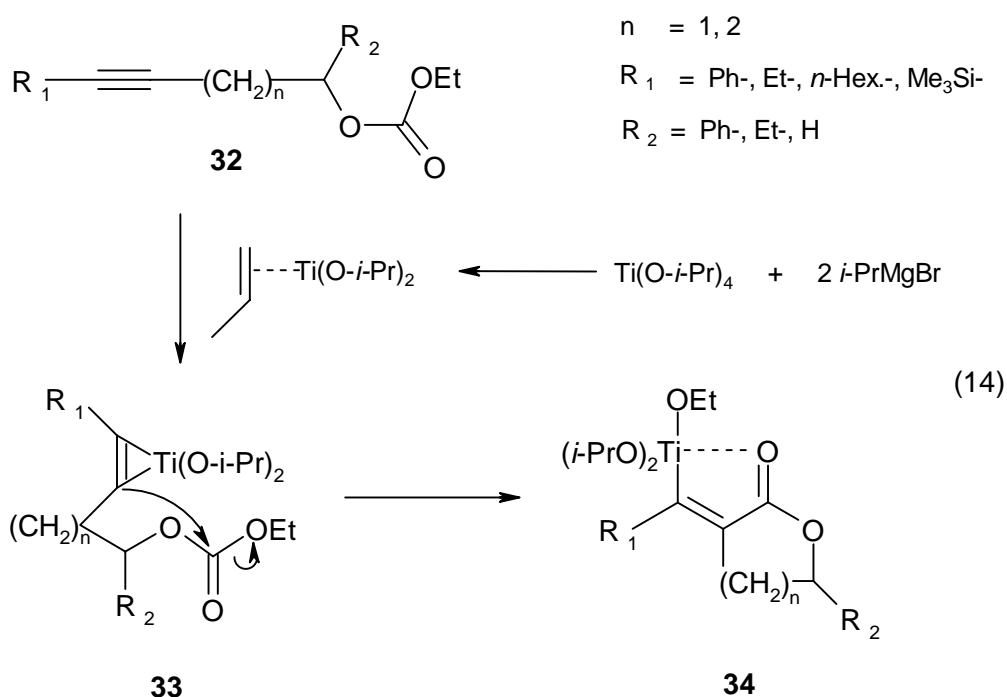


Schließlich sei auf weitere Cyclisierungen an ähnlichen Systemen hingewiesen, bei denen Organozinnverbindungen palladiumkatalysiert umgesetzt werden oder die Lactonisierung zu **31** mit Organodicyclohexylboranen unter oxidativen Bedingungen erfolgt [32].



**Methode B:** Aufbau des  $\alpha$ -Alkylidenlactongerüstes aus einer substituierten Acetylenvorstufe

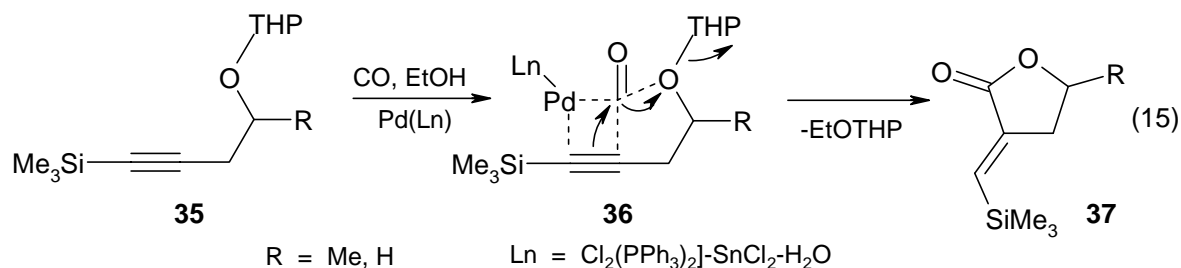
Eine neuerer Weg zur Darstellung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen ist die intramolekulare nucleophile Acylsubstitution (INAS) [33]. Aus dem Alkin **32** bildet sich durch Austausch des Propenliganden des Titankatalysators intermediär ein Titancyclopropensystem **33**, welches über INAS-Reaktion zu den Vinyltitanlactonen **34** cyclisiert. Durch Hydrolyse oder Aldehydaddition sind eine Vielzahl von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen zugänglich.



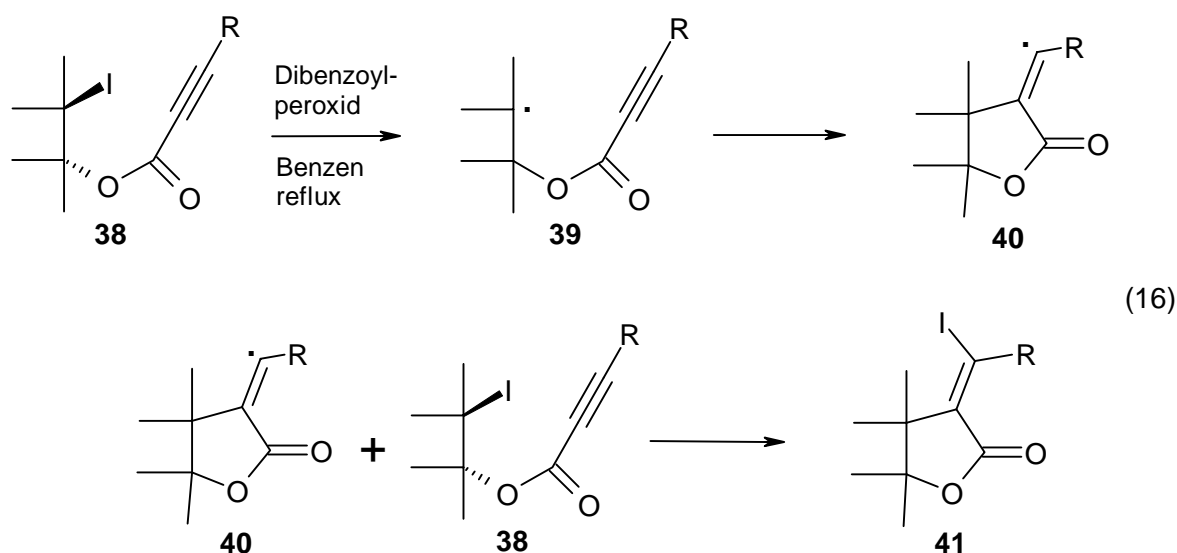
Bemerkenswert an dieser Cyclisierungsmethode ist, daß keine Produkte mit endocyclischer Doppelbindung beobachtet werden. Dies wird mit einer konformellen Hinderung, die den Angriff der anderen Ti-C-Bindung an die Carbonylgruppe erschwert, begründet.

Weitere Beispiele für ähnliche Syntheseverfahren sind palladiumkatalysierte Cyclisierungen. In Anlehnung an Arbeiten von Murray [35] zur Darstellung von  $\alpha$ -Methylenlactonen entwickelten Takeuchi *et al.* [34] so einen Zugang zu  $\alpha$ -Trimethylsilylmethylen- $\gamma$ -butyrolactonen **37**, Verbindungen, die von großem synthetischen Interesse sind.

Bei diesen Reaktionen führt die intermediäre Bindung des Palladiumkomplexes in **36** ausschließlich zu den *E*-Isomeren **37**.



Abschließend sei auf die Möglichkeit der Synthese von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen durch radikalische Cyclisierung verwiesen [36].



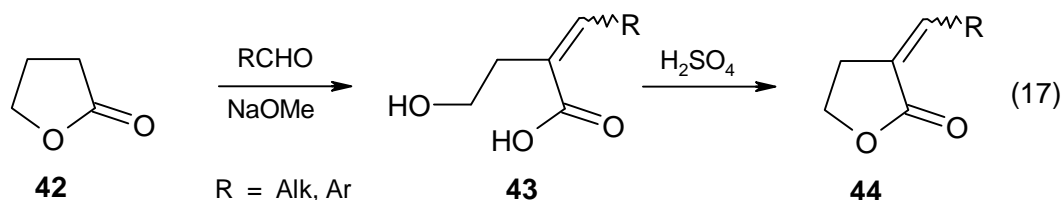
Die Synthese des Produktes erfolgt über einen Zweischnitt-Mechanismus. Nach Bildung des Alkylradikals **39** aus dem Substrat **38**, initialisiert durch Dibenzoylperoxid, wird durch *exo-dig*-Cyclisierung ein Vinylradikal **40** generiert. Dieses entzieht dem Edukt **38** ein Iodatome und führt zum Iodalkylidenlacton **41**.

**Methode C:** Einführung der  $\alpha$ -Alkylideneinheit am vorgebildeten Lactonring durch Kondensation von Aldehyden bzw. Ketonen

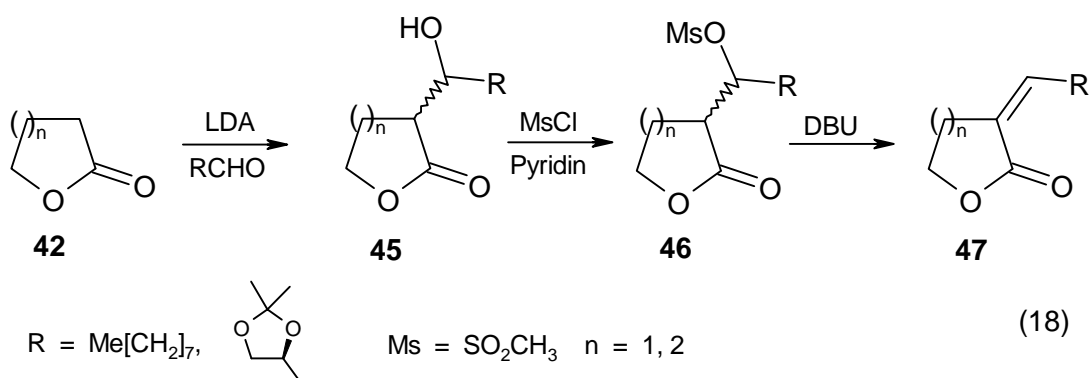
Diese, in der Literatur weitaus am häufigsten beschriebene Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen, läßt sich allgemein in zwei Arten unterteilen.

a.) Die  $\alpha$ -Alkylideneinheit kann durch einfache Aldoladdition und anschließender Eliminierung der Hydroxyfunktion oder b.) durch die Einführung einer Abgangsgruppe in die  $\alpha$ -Position und deren spontanen Eliminierung bei der Umsetzung mit einem Aldehyd erzeugt werden.

zu a.) Unter stark basischen Bedingungen lassen sich Aldehyde auf direktem Wege an Lactone kondensieren [37] [38].

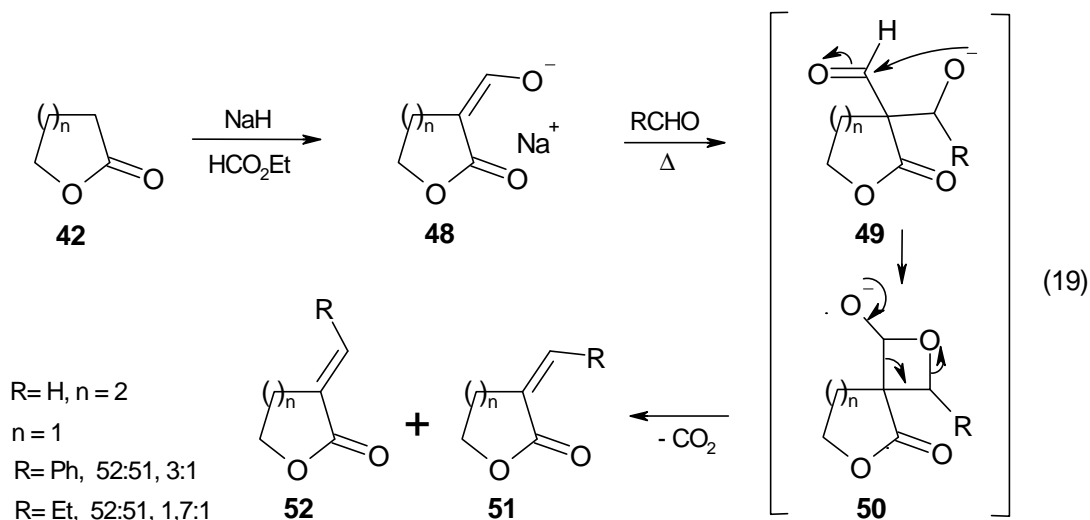


Die fehlende E/Z-Selektivität und die Ringöffnung beschränken die Anwendbarkeit dieser Synthesemethode. Ein milderes Verfahren zur Darstellung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen wird durch die Verwendung von LDA als Base und anschließender Mesylierung der Aldoladditionsprodukte **45** erzielt [39] [40] [41].

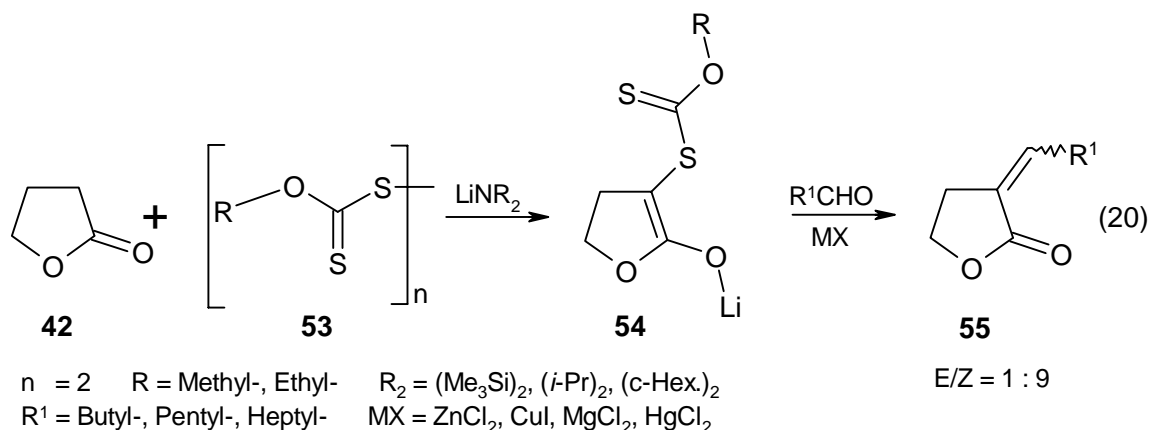


Die Eliminierung zu den Zielprodukten **47** gelingt hier durch Umsetzung mit  $DBU$ . Durch den Einsatz von optisch aktiven Aldehyden erhält man enantiomerenreine Produkte **47**. In den meisten Fällen werden diese Produkte jedoch als E/Z-Gemische isoliert, die nur mit hohem chromatographischem Aufwand zu trennen sind.

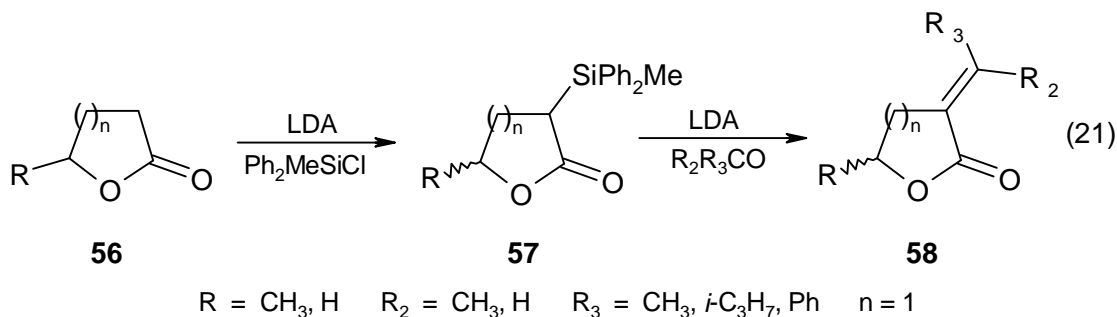
zu b.) *Murray et al.* [42] beschreiben einen Zugang zu  $\alpha$ -Alkylidenlactonen über  $\alpha$ -Formylierung von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Lactonen. Bei dieser Zweischnitt-Synthese wird das Lacton **42** mit Natriumhydrid und Ethylformiat unter Bildung des Formyl-Natriumsalzes **48** umgesetzt. Anschließend erfolgt die Einführung der Aldehydfunktion über eine cyclische Zwischenstufe **50** unter gleichzeitiger Eliminierung einer  $\text{CO}_2$ -Einheit (19).



Durch Umsetzung von  $\gamma$ -Butyrolacton **42** mit *bis*-[Ethoxy(thiocarbonyl)]disulfid **53** in Gegenwart von LDA wird das Lithiumenolat **54** gebildet, das wiederum mit Aldehyden zu  $\alpha$ -Alkyliden- $\gamma$ -butyrolactonen **55** reagiert. Interessanterweise wird hierbei durch den Einsatz von Metallsalzen (MX) und durch Reaktionsabbruch bei tiefen Temperaturen die *E/Z*-Selektivität auf die Seite der kinetisch kontrollierten *Z*-Isomere verschoben [43].

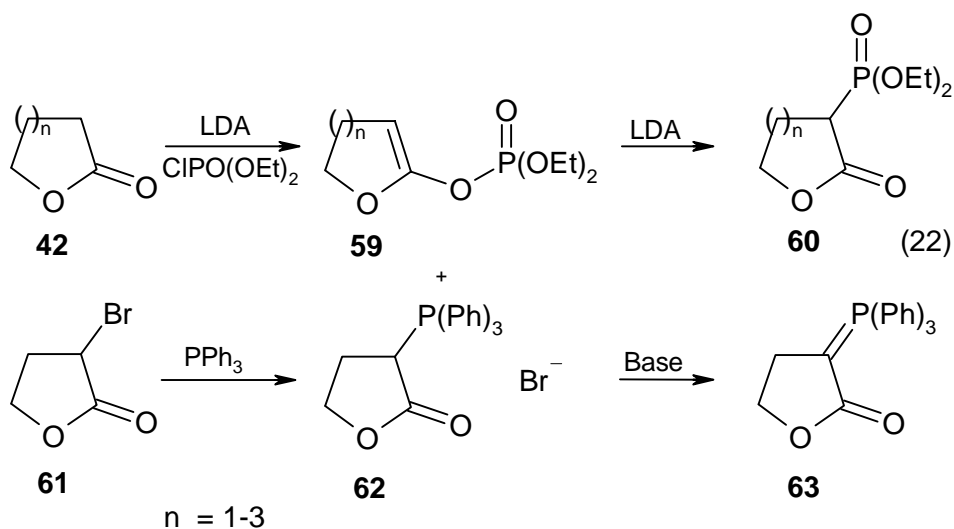


Ebenfalls über die Stufe der Lithiumenolate silylierte *Larson* [44]  $\gamma$ -Butyro- und  $\gamma$ -Valerolactone **56**. Die Lactone **57** werden mit Aldehyden oder Ketonen über *Peterson*-Olefinierung zu 3- bzw. 4-fach substituierten  $\alpha$ -Alkylidenlactonen kondensiert. Bezüglich der *E/Z*-Selektivität konnten

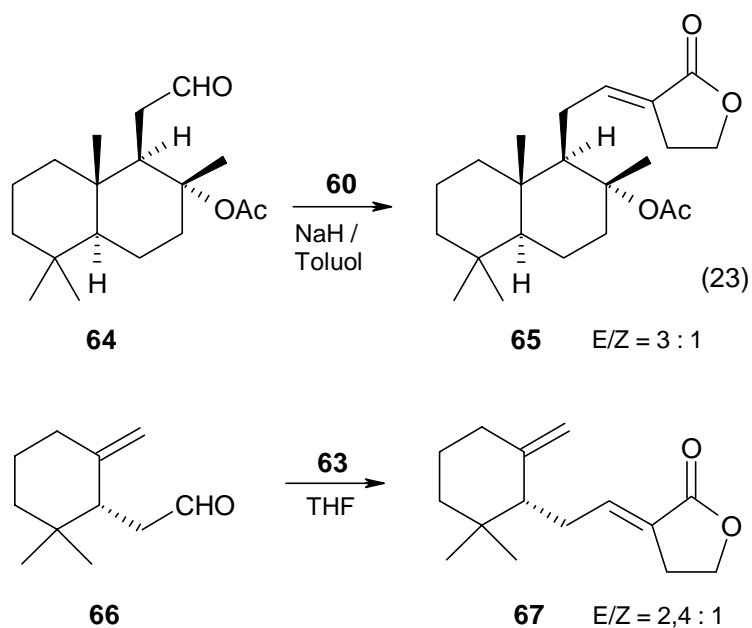


keine verallgemeinerungsfähigen Angaben gemacht werden.

In den letzten Jahren erlebten die *Wittig*- [45] [46] [47] [48] bzw. *Horner-Wadsworth-Emmons*-Kondensationen [49] [50] [51] [52] [53] bei der Synthese von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen eine beachtliche Renaissance. Die Vorstufen **60** und **63** sind leicht zugänglich, stabil, und es lassen sich auf mildem Wege chirale Funktionalitäten in die Zielstrukturen einbringen.

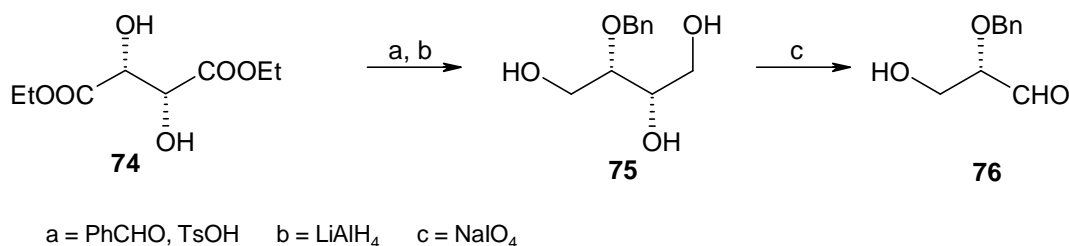
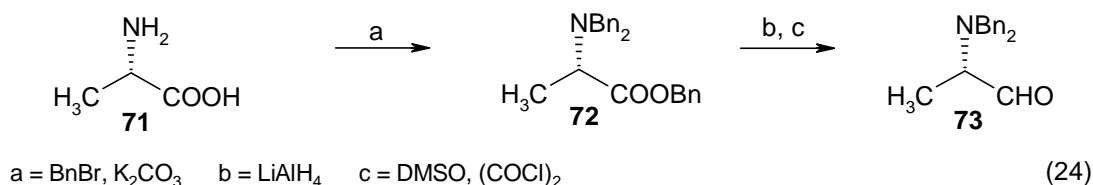
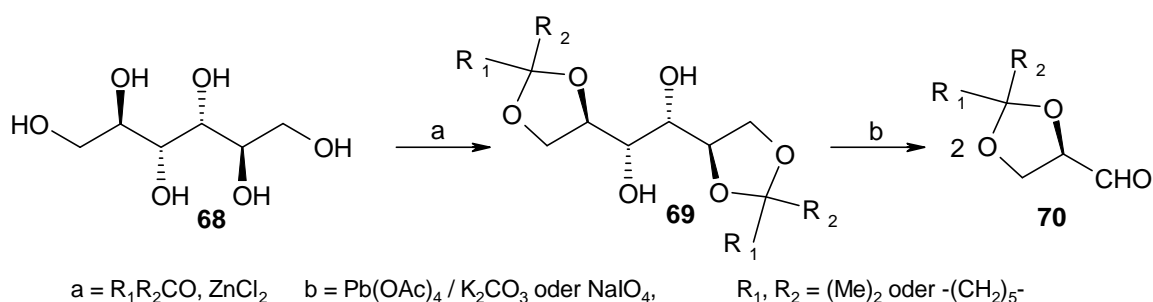


So nutzten *Jung et al.* [52] die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion bei der Synthese einer (+)-Galactolactonvorstufe **65**. Die Verbindung **67** wurde als Beitrag zur Totalsynthese von *Saponaceolid C-3* (11) nach *Wittig*-Reaktion [23] dargestellt.



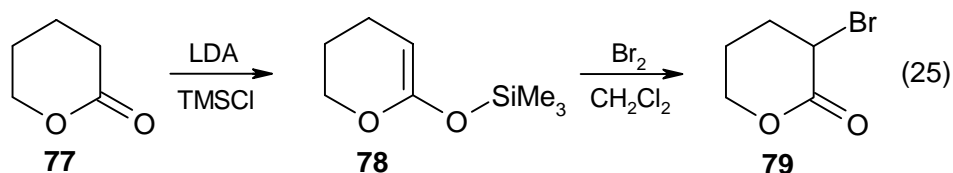
## 2.2 Synthese der eingesetzten optisch aktiven $\alpha$ -Alkylidenlactone

Für die Synthese enantiomerenreiner  $\alpha$ -Alkylidenlactone ist ein leichter Zugang zu den chiralen Ausgangsstoffen und ein racemisierungsfreier Reaktionsverlauf notwendig. Diese Forderungen werden durch die *Wittig*-Reaktion erfüllt. Die akzeptorsubstituierten *Wittig*-Reagenzien sind sehr stabil und können unter neutralen Bedingungen mit chiralen Aldehyden umgesetzt werden. Dabei wird das thermodynamisch stabilere *E*-Produkt in größerem Maße als das *Z*-Produkt gebildet. In den bisher bekannten Arbeiten zur Synthese von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen wurde der Variation des  $\alpha$ -Alkylidenrestes nur wenig Bedeutung eingeräumt. Für uns galt es, den „chiral pool“ der Natur nutzend, unterschiedliche chirale Substituenten in das Zielmolekül einzubringen. Die erforderlichen chiralen Aldehyde wurden zunächst nach bekannten Synthesevorschriften dargestellt [56] [57] [58] [59].

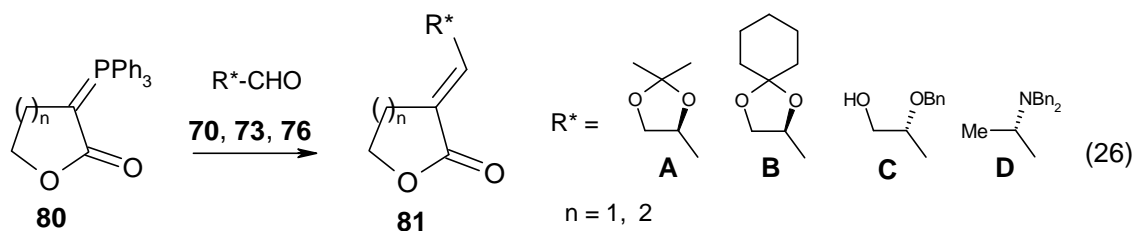


Die Synthese von **70** wurde durch die Anwendung einer neuen Methode zur Spaltung des geschützten Mannitols **69** vereinfacht [60]. Die Umsetzung mit gepufferter Natriumperiodatlösung brachte gegenüber der herkömmlichen Bleitetraacetatspaltung erhebliche präparative Vorteile. So ließ sich die homogene Reaktionsmischung besser handhaben und es wurden außerdem höhere Ausbeuten erzielt.

Die Synthese der *Wittig*-Verbindungen erfolgte durch modifizierte Literaturvorschriften [47] [63] aus den entsprechenden  $\alpha$ -Bromlactonen. Während das  $\alpha$ -Brom- $\gamma$ -butyrolacton **61** kommerziell erhältlich ist, wurde  $\alpha$ -Brom- $\delta$ -valerolacton **79** nach bekannten Literaturvorschriften über die Stufe der Silylenolether **78** dargestellt [60][61].



Die chiralen Aldehyde **70**, **73**, **76** wurden anschließend unter milden Bedingungen mit den *Wittig*-Reagenzien **80** umgesetzt. Hierbei konnten die Verbindungen **81 b-d** erstmalig synthetisiert werden.



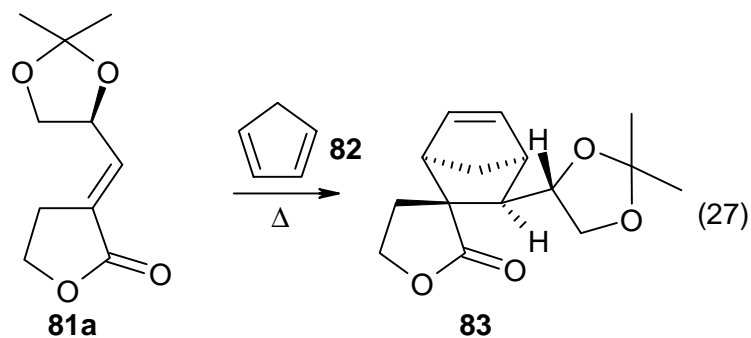
**Tabelle 1:** Synthese der enantiomerenreinen *E*- $\alpha$ -Alkylidenlactone **81a-81e**

Produkte	n	R*	Zeit / Temp. (°C) / Lsgm.	E/Z <sup>1)</sup>	Ausbeute <sup>2)</sup>
<b>81a</b>	1	A	24h / 20 / THF	96:4	81 %
<b>81b</b>	1	B	24h / Rückfluß / THF	>95:5	69 %
<b>81c</b>	1	C	24h / 40 / THF	89:11	55 %
<b>81d</b>	1	D	48h / Rückfluß / THF	79:21	70 %
<b>81e</b>	2	A	20h / 20 / THF	>95:5	79 %

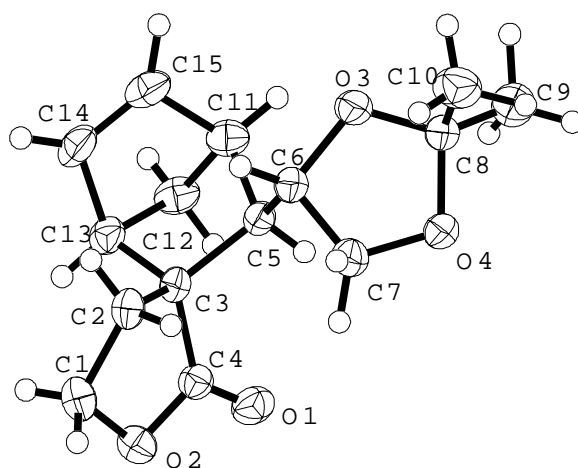
<sup>1)</sup> Verhältnisse <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch bestimmt

<sup>2)</sup> Ausbeute des reinen *E*-Isomeren nach chromatographischer Reinigung.

Die anfallenden Isomerengemische ließen sich säulenchromatographisch oder durch mehrfaches Umkristallisieren (**81d**) trennen, so daß die *E*-Produkte in reiner Form erhalten werden konnten. Die Konstitution der Produkte wurde eindeutig mittels NMR-Spektroskopie anhand der typischen  $\alpha$ -Alkylidensignale aufgeklärt (s. Exp. Teil).



Der Beweis für die *E*-Konfiguration der Dioxolanprodukte **81a,b,e** gelang durch Röntgenkristallstrukturanalyse (s. **Abbildung 1**) des *Diels-Alder*-Addukts **83**.



**Abbildung 1:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **83**

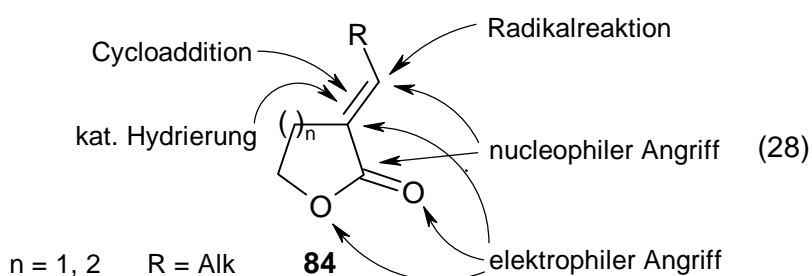
Um Aussagen über die Konfiguration von Verbindung **81d** zu treffen, wurden an dem in geringen Mengen anfallenden Minderisomer NOE-Differenzuntersuchungen durchgeführt. Hier zeigte sich ein Effekt zwischen vinyllischen H-Atom und dem allyllischen Lactonring-H-Atom, was die *Z*-Konfiguration beweist. Daraus läßt sich schließen, daß das Hauptisomer **81d** wie bei den anderen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen ebenfalls *E*-konfiguriert ist. Alle Versuche mit einer modifizierten *Wittig-Horner*-Prozedur nach *Still* [64] [65] selektiv *Z*-konfigurierte  $\alpha$ -Alkylidenlactone darzustellen, scheiterten bereits auf der Stufe der Ylidsynthese. Die Umsetzung der  $\alpha$ -Bromlactone **61** und **79** mit fluorierten Phosphorsäureestern ergab stets Produktgemische.



### 3 Prinzipielle Reaktionsmöglichkeiten

#### 3.1 Allgemeines Reaktionsverhalten von $\alpha$ -Alkylidenlactonen sowie bekannte Reaktionen

$\alpha$ - $\beta$ -ungesättigte Lactonsysteme verfügen durch die Verknüpfung der Eigenschaften von Carbonsäureestern mit denen der Olefine über ein sehr vielseitiges Synthesepotential. In Abhängigkeit von Reaktionsbedingungen oder Substitutionsmuster können sie als nucleophile oder elektrophile Reaktionspartner reagieren. Sie sind als Substrate für katalytische Hydrierungen, als Akzeptor für Radikale oder als Reaktionspartner für Cycloadditionen einsetzbar.



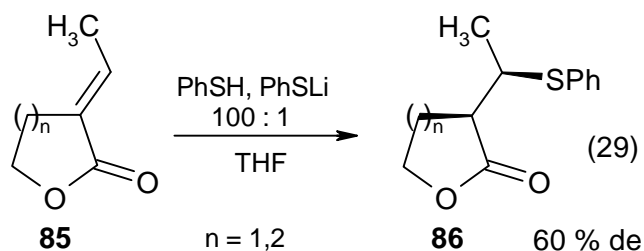
Mit nucleophilen Reagenzien sind 1,2- und 1,4-Additionen an das vinyloge Carbonylsystem zu erwarten. Wie bei anderen Synthesen an ungesättigten Carbonylsystemen sollte es möglich sein, die Steuerung des nucleophilen Angriffs mit metallorganischen Reagenzien zu erreichen.

Elektrophile reagieren bevorzugt am Sauerstoff oder in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe. Eine weitere Reaktionsmöglichkeit ist durch die *Tandem-Michael-Addition-Alkylierung* (Dreikomponentenkupplung) gegeben. Durch Kombination einer 1,4-Addition mit einer elektrophilen Addition in  $\alpha$ -Carbonylstellung ist es möglich, zwei Substituenten gleichzeitig in das Molekül einzufügen. Die polarisierte C-C-Doppelbindung bietet zudem gute Voraussetzungen für eine Vielzahl von Cycloadditionen. Durch ihren elektronenarmen Charakter sollten  $\alpha$ -Alkylidenlactone als reaktive Dienophile bzw. Dipolarophile in Frage kommen.

Des weiteren bietet sich die akzeptorsubstituierte Doppelbindung als Partner für vielfältige Radikalreaktionen an. Katalytische Hydrierungen dieser Bindung erlauben den Zugang zu neuen  $\alpha$ -substituierten Lactonen.

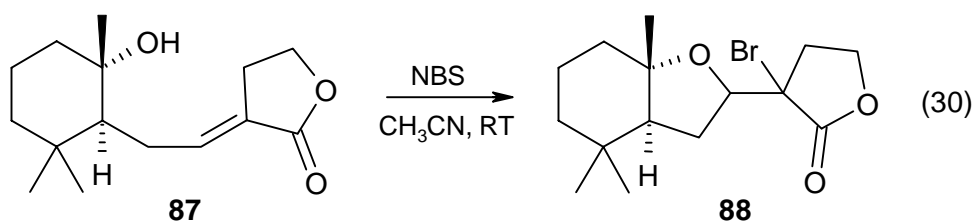
*Bekannte Reaktionen an  $\alpha$ -Alkylidenlactonen:*

Additionen von Nucleophilen oder Elektrophilen wurden bislang nur an wenigen Vertretern untersucht. Zu den *Michael*-artigen Additionen zählen hierbei die Umsetzungen von nichtchiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen mit lithiierten Thiolen [66] [67].



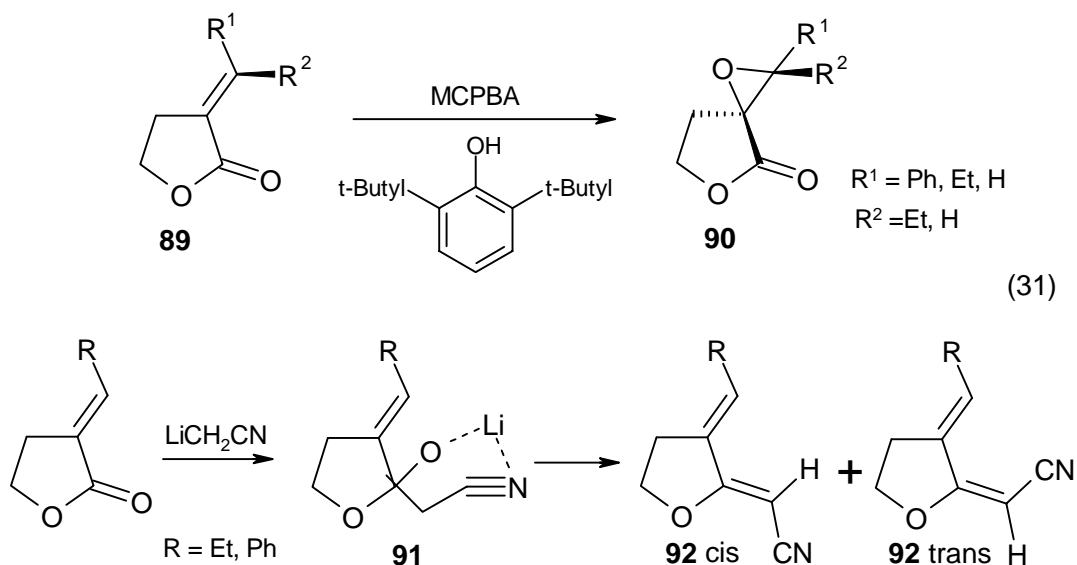
Die Reaktion führt hierbei nicht über ein typisches enolatartiges Intermediat, sondern über einen konzertierten Schritt, bei dem die *Z*-Verbindungen in hohem Überschuß zu *trans*- und die *E*-Vertreter **85** selektiv zu *cis*-Produkten **86** reagieren. Weitere direkte nucleophile 1,4-Additionen sind lediglich an  $\alpha$ -Methylenlactonen beschrieben [169].

Eine interessante Reaktion, unter Ausnutzung verschiedener Funktionalitäten des ungesättigten Lactons, ist die Dreikomponentenkupplung. Dabei erfolgt in Kombination eine 1,4-Addition und ein elektrophiler Angriff in 3-Stellung.



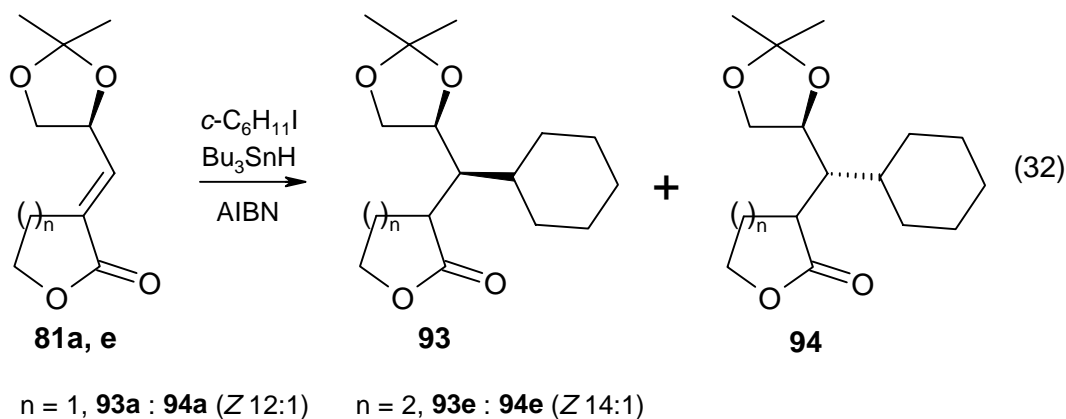
Eine an  $\alpha$ -Alkylidenlactonen beschriebene Variante davon ist die Haloalkoxylierung [49] [68]. Bei der Umsetzung mit N-Bromsuccinimid (NBS) und verschiedenen Alkoholen werden an nichtchiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen hohe *anti*-Stereoselektivitäten (de. 60 %) erhalten [68].

Murray et al. [69] epoxidierten  $\alpha$ -Alkylidenlactone **89** mit m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA). Nucleophile 1,2-Additionen führten an  $\alpha$ -Alkylidenlactonen bei Umsetzungen mit Lithiumacetonitrilaten zu *Diels-Alder*-Vorstufen **92** [70].



Diese Esterkondensation verläuft über ein durch Lithium chelatisiertes Intermediat **91** selektiv zur *cis*-Konfiguration **92**.

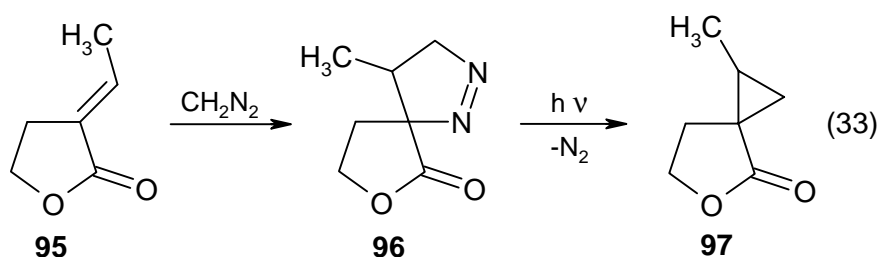
Über Radikalreaktionen wird in zwei neueren Arbeiten [41] [48] berichtet. Hierbei zeigte sich, daß durch asymmetrische 1,2-Induktion die bevorzugte Bildung der *syn*-Isomere **93** erfolgt.



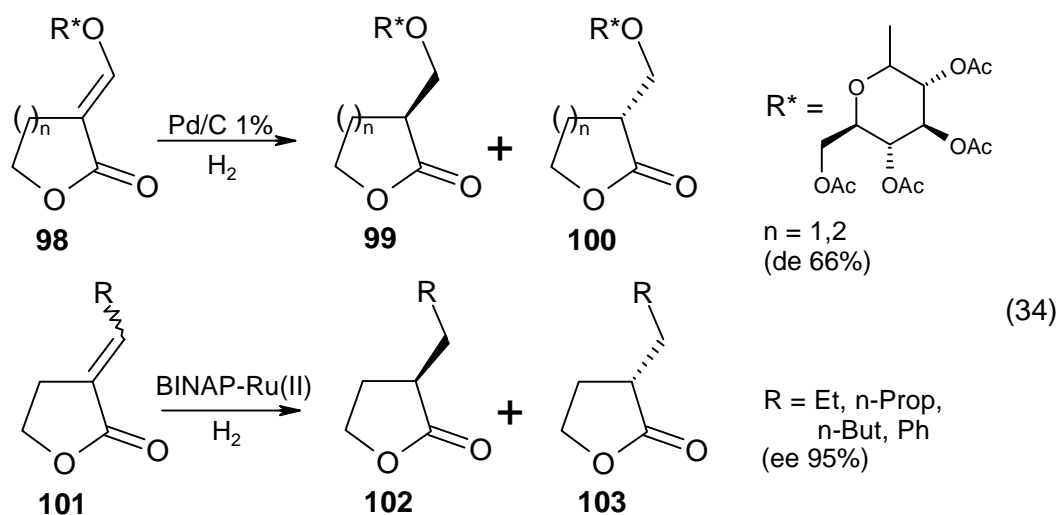
In einigen wenigen Fällen wird von Cycloadditionsreaktionen an nichtchiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen berichtet. So reagieren akzeptorsubstituierte  $\alpha$ -Alkoxyidenlactone unter 1,3-dipolarer Cycloaddition mit Diphenylnitrilimininen [72] und Benzonitriloxiden [71] in Ausbeuten von 10 - 50 %.

Bei UV-Bestrahlung werden neben *E/Z*-Isomerisierungen und Lösungsmitteladdition, [2+2]-Cycloadditionen beobachtet, die zu Dimeren führen, bei denen die Lactonringe *spiro* über einen 4-Ring miteinander verbunden sind [73].

Peterson et al. führten am achiralen  $\alpha$ -Ethyldenlacton **95** Umsetzungen mit Diazomethan durch [74]. Die bei der Cycloaddition erhaltenen Pyrazoline **96** konnten in mäßigen Ausbeuten (20 - 30 %) durch photolytische Stickstoffextrusion zu Cyclopropanen **97** umgesetzt werden.



Reduktionen der exocyclischen Doppelbindung erfolgten an achiralen Vertretern mittels Palladiumoxid/Wasserstoff unter 20 atm in guten Ausbeuten [38]. Durch Einführung des 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl Auxiliars in die  $\alpha$ -Alkyldenseitenkette und anschließende Reduktion der Doppelbindung konnten Diastereomerenüberschüsse von lediglich 66% erzielt werden [75].



Hingegen wurden mit verschiedenen BINAP-Ru(II)Katalysatoren bei der Hydrierung von nichtchiralen  $\alpha$ -Alkyldenlactonen Enantiomerenüberschüsse von 95 % erhalten [76]. Hier kann

die Reduktion der Doppelbindung erst unter drastischen Bedingungen bei 100 atm  $H_2$  und 50°C erreicht werden. Unter *Raney*-Nickel Toluol-Rückflußbedingungen wird die Verschiebung der exocyclischen Doppelbindung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen in die endocyclische Position beschrieben [44].

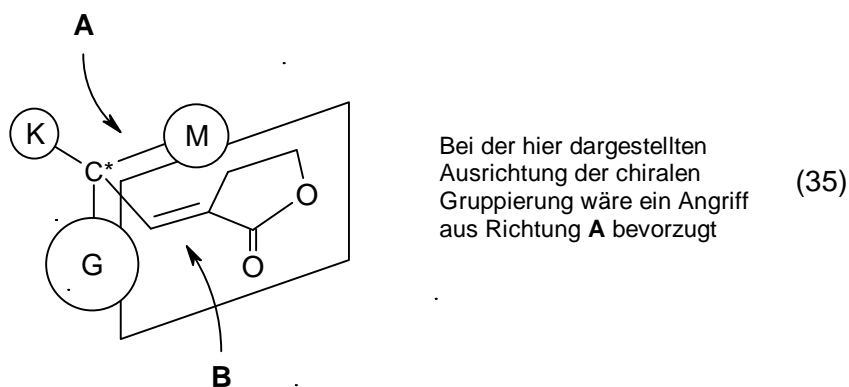
Um für die Totalsynthese von Naturstoffen selektiven Zugang zu *E*-konfigurierten Synthesebausteinen zu erhalten, wurden Verfahren zur Ringöffnung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen angewendet. Ein Großteil der Autoren beschreibt reduktive Ringöffnungen mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) [51] [54] [75] oder mit Lithiumaluminiumhydrid [39], mit denen ungesättigte Dihydroxyverbindungen zugänglich sind. Durch Umsetzungen von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen mit ethanolischem Bromwasserstoff lassen sich unter Ringöffnung und Erhaltung der C-C-Doppelbindung in Ausbeuten von 60 % ungesättigte Brommethylester darstellen.

Dieser Überblick zeigt, daß das Synthesepotential von chiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen bei weitem nicht ausgeschöpft ist. So soll die Untersuchung des Reaktionsverhaltens dieser Stoffklasse eine weitere Zielstellung dieser Arbeit (s. **Kap. 1**) sein.

### 3.2 Modellbetrachtungen zur Stereoselektivität

Bei der Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen kann die Richtung der Diastereoselektivität durch Variation der Geometrie an der Doppelbindung gesteuert werden. Um Vorhersagen über den möglichen stereochemischen Verlauf der Reaktionen machen zu können, sollten dazu geeignete Modellvorstellungen angewendet werden. Für asymmetrische Synthesen sind zur Interpretation der Seitendiskriminierung zahlreiche Modelle erarbeitet worden. Bei den im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten ungesättigten Lactone ist das Stereozentrum nicht starr am prochiralen System gebunden, sondern kann um eine allylische Einfachbindung rotieren. Für diesen Fall sind Modellbetrachtungen zur acyclischen Seitendifferenzierung von Bedeutung.

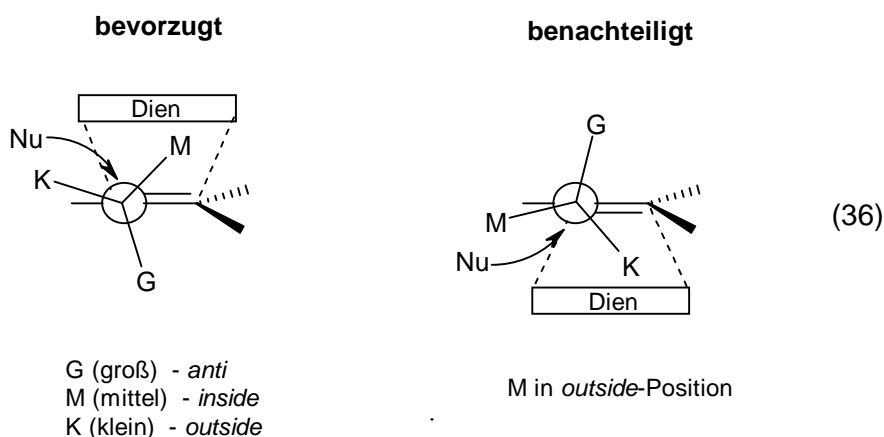
Der chirale Rest hat je nach eingestellter Konformation die Möglichkeit, jeweils eine Seite der Doppelbindung stärker abzuschirmen. Das Auftreten von hohen Seitendifferenzierungen läßt allerdings darauf schließen, daß es entsprechend wirksame Prinzipien zur Seitendiskriminierung geben muß. Einen wichtigen Beitrag zur Erklärung der acyclischen Seitendifferenzierungen leistete *Houk*. Er begründete die Selektivität mit der im Übergangszustand eingestellten Vorzugskonformation. Dazu führte er umfangreiche quantenchemische Berechnungen zu Übergangszuständen stereoselektiver Reaktionen durch [77].



**Abbildung 2:** Modell zum diastereofacialen Angriff auf ein  $\alpha$ -Alkylidenlactonsystem

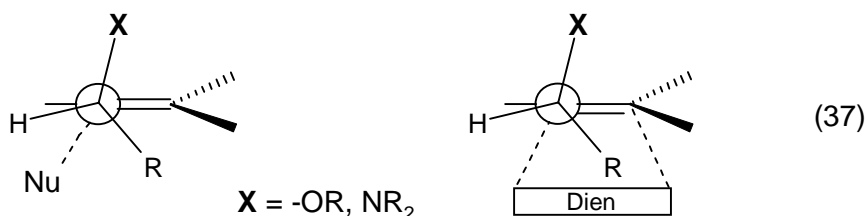
Die Hauptgedanken dieser Theorie besagen, daß bei nucleophilen Angriffen, wie auch bei fünf- und sechsgliedrigen Übergangszuständen der größte Substituent G dem angreifenden Teilchen ausweichen wird (*anti*-Stellung), der Substituent mittlerer Größe M sich in der inneren Region nahe der Doppelbindung (*inside*) und der kleinste Substituent K sich in der äußeren gedrängten

Region zwischen dem Doppelbindungssubstituenten und dem angreifenden Teilchen (*outside*) befinden wird („outside crowded model“). Nach *Houks* Theorie können die Substituenten die Positionen des Modells nur beim Angriff (Nucleophile, Diene) von einer bestimmten Seite optimal besetzen. Der andersseitige Angriff ist demnach benachteiligt.



**Abbildung 3:** Übergangszustände nach *Houks* "outside crowded model"

Bei diesen Vorstellungen der Seitendifferenzierung werden nur rein sterische Aspekte berücksichtigt. Sind Heteroatome in den Substituenten vorhanden, so erfolgt die Besetzung der Positionen im *Houkschen* Modell zusätzlich auch nach stereoelektronischen Gesichtspunkten. Auftretende sekundäre Orbitalwechselwirkungen oder elektrostatische Abstoßungen von geladenen Substituenten sind Ursachen dafür, daß Heteroatome die Konformation acyclischer Verbindungen zusätzlich steuern. Diese Erweiterung des *Houkschen* Modells, die besonders für nucleophile Additionen als auch zur Erklärung der Diastereoselektivität in *Diels-Alder*-Reaktionen diskutiert wurde, ist der *antiperiplanare Effekt* [78].



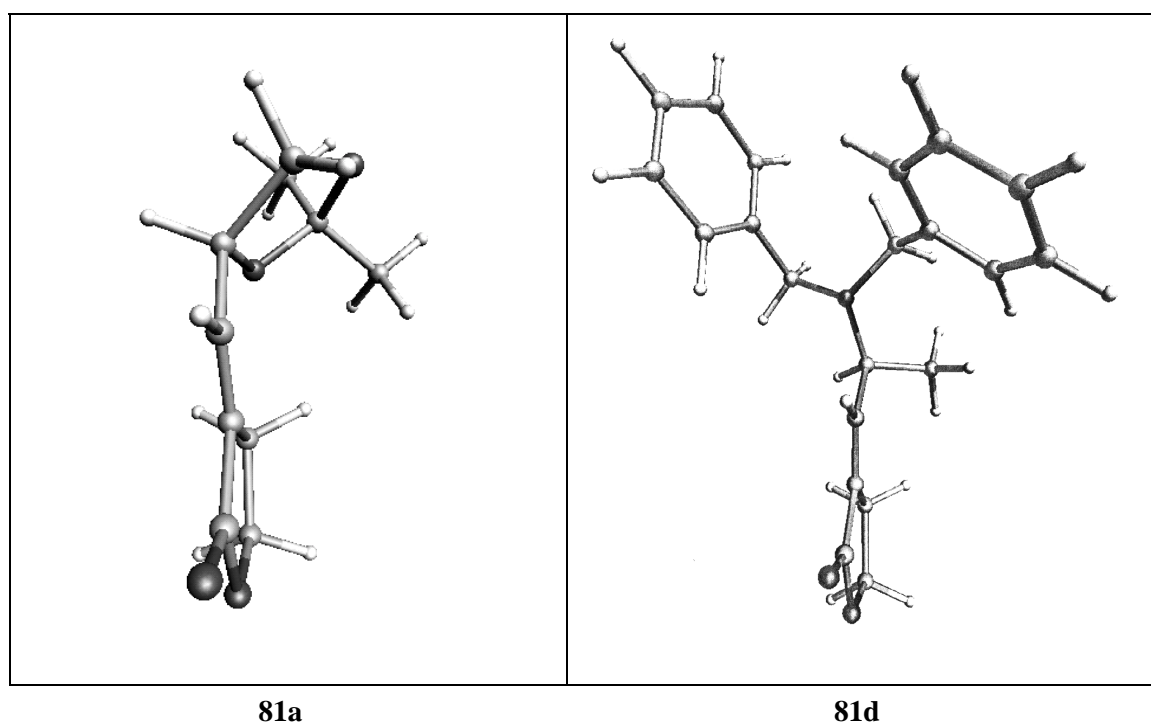
**Abbildung 4:** Der *antiperiplanare Effekt*

Bei diesem Effekt nimmt ein elektronenreicher Substituent ( $\text{X} = \text{OR}, \text{NR}_2$ ) bevorzugt die

antiperiplanare Position des *Houkschen* Modells ein. Begründet wird dieser Sachverhalt damit, daß in dieser Konfiguration ein Heteroatoms substituent einem elektronenreichen Angreifer stets in die am weitesten entfernte Stellung ausweicht (s. **Abbildung 4**). Dieser „begünstigte Übergangszustand“ wird zusätzlich durch den Abzug von Elektronendichte aus dem System in Richtung des Heteroatoms stabilisiert.

Die beobachteten Seitendifferenzierungen von nucleophilen Additionen an verschiedene alkoxy-substituierte chirale Olefine konnte *Mulzer* [79] mit Hilfe dieses Modells erklären. *Galley* [80] nutze diese Vorstellungen für die Deutung seiner Ergebnisse zur stereoselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition von Diazoalkanen an Acrylate. Dabei wurden die auch im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten chiralen Substituenten (s. **Kap. 2.2**,  $R^* = A-D$ ) verwendet.

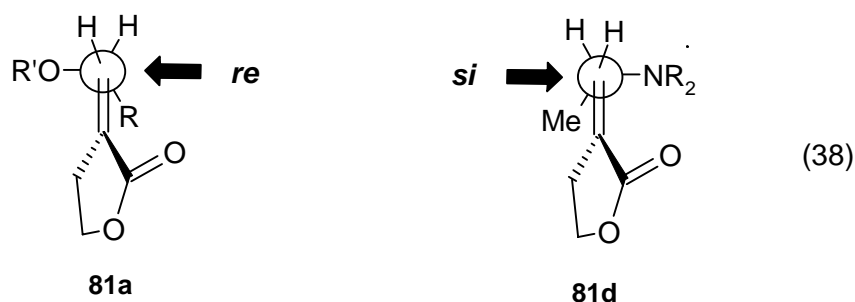
Es lag also nahe, dieses für 1,2-substituierte Alkene entwickelte Modell auch auf chirale  $\alpha$ -Alkylidenlactone zu übertragen. Um gesicherte Aussagen über die Anordnung der Heteroatoms substituenten in den Ausgangssystemen zu erhalten, wurde die Struktur von **81a** und **81d** über semiempirische Berechnungen optimiert (UniChem 4.0™). Die hier abgebildeten Strukturen stellen die energieärmste Anordnung im Grundzustand dar. Es zeigte sich, daß diese Anordnung nicht der bevorzugten Konformation nach *Houk* im Übergangszustand entspricht.



**Abbildung 5:** Verbindungen **81a** und **81d** geometrieoptimiert (PM3, UniChem 4.0)

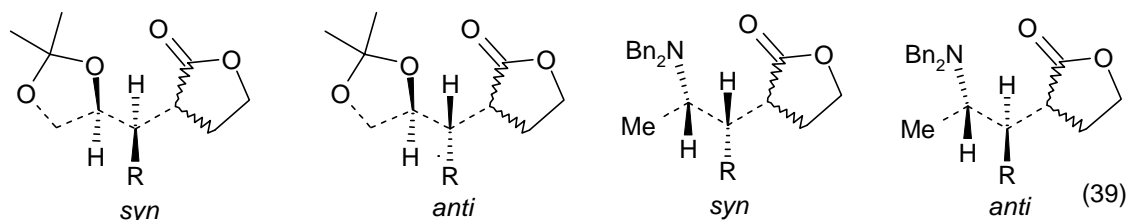


Um die Konformation der  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81** dem Houkschen Modell entsprechen zu lassen, ist eine Rotation um die C-C-Einfachbindung zwischen Doppelbindung und chiralem Rest notwendig. Entsprechend der unterschiedlichen Konfiguration in der Seitenkette ergeben sich für die Verbindungen **81a** und **81d** verschiedene Seitendiskriminierungen (**Abbildung 6**). Die Symbole *si* und *re* beschreiben die beiden verschiedenen Seiten dieser Systeme [81]



**Abbildung 6:** Angriffsmöglichkeiten nach Houks „antiperiplanarem Effekt“

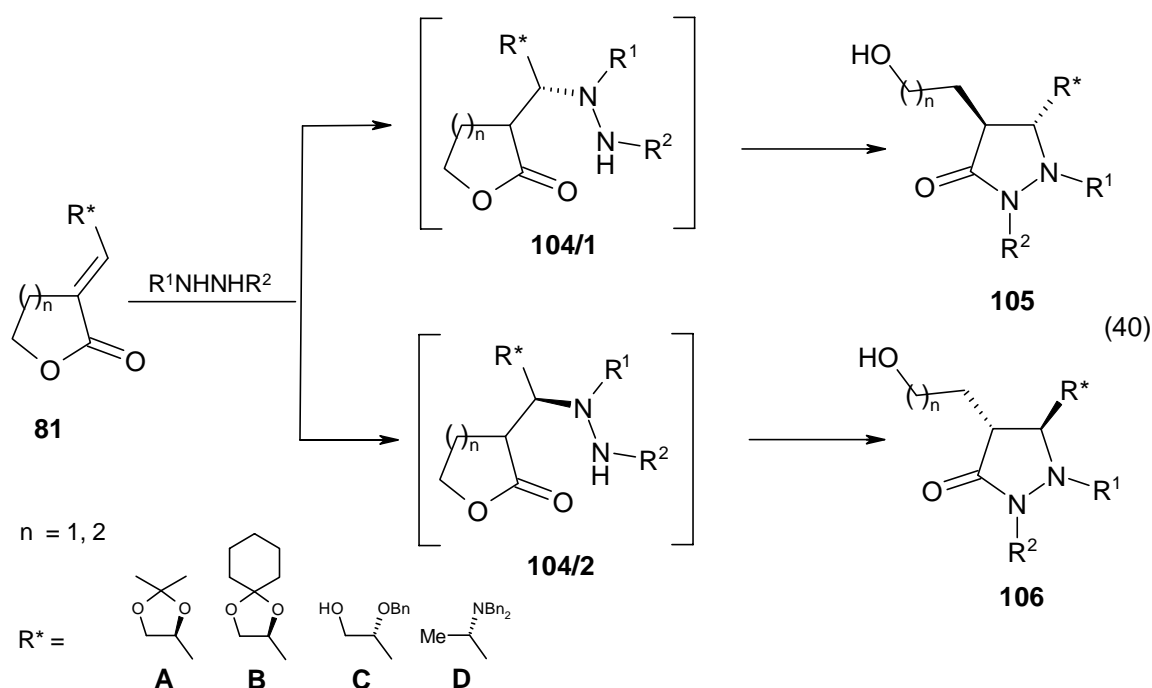
Für die eindeutige Bezeichnung, der sich aus 1,4-Additionen bzw. cyclenbildenden Reaktionen an  $\gamma$ -chiralen akzeptorsubstituierten Olefinen ableitenden Verbindungen, werden weiterhin die Begriffe *syn*- und *anti*-Isomer [79] verwendet. Sie dienen zur Angabe der relativen Konfiguration bei Betrachtung des bereits im Eduktmolekül vorhandenen und dem in Nachbarstellung neu gebildeten Stereozentrums. Ausschlaggebend für die Zuordnung ist die Stellung der Wasserstoffatome zueinander bei einer Zick-Zack-Anordnung [s. gestrichelte Linie in (38)] der ursprünglichen Kohlenstoffkette. Am Beispiel von zwei in dieser Arbeit verwendeten Systeme sei dies verdeutlicht:



Mit Hilfe der hier beschriebenen Modellvorstellungen und Begriffe soll im folgenden synthetischen Teil dieser Arbeit eine systematische Betrachtung der auftretenden stereochemischen Effekte möglich sein.

### 4.1.1 Ringtransformationen durch Hydrazine

Bei den Umsetzungen von Verbindungen **81a-e** mit Hydrazin, Methylhydrazin und 1,2-Dimethylhydrazin waren lange Reaktionszeiten und erhöhte Temperaturen notwendig, um eine vollständige Ringtransformation zu erreichen. Es zeigte sich, daß der  $\delta$ -Valerolactonvertreter **81e** eine höhere Reaktivität gegenüber Hydrazinen als die  $\gamma$ -Butyrolactone **81a-d** aufweist.



Als Ursache wird die bei 6-Ringlactonen stärkere Ringöffnungstendenz angesehen. Die besten Ausbeuten konnten unter Rückflußbedingungen in Methanol und im Gemisch Dioxan/Wasser 2:1 bei 95°C erreicht werden. Alle Produkte sind als Ringtransformationsverbindungen isoliert worden.

**Tabelle 2:** Reaktionen der Edukte **81a-e** mit Hydrazinen zu den 3-Pyrazolidinonen **105**, **106**

Produkte	n	R*	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zeit / Temp. (°C) / Lsgm.	DV <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>104</b>	1	H	H	Boc	40 h / 20 / MeOH	-	81 %
<b>105a</b>	1	A	H	H	24 h / 95 / Dioxan/H <sub>2</sub> O 2:1	80:20	86 %
<b>105b</b>	1	A	H	Me	24 h / Rückfluß / MeOH	83:17	56 %
<b>105c</b>	1	A	Me	Me	15 h / Rückfluß / MeOH	68:32 <sup>2)</sup>	41 %
<b>105d</b>	1	A	Tos	H	3 d / 4 / Pyridin	>95:5	57 % <sup>3)</sup>
<b>105e</b>	1	B	H	H	45 h / 95 / Dioxan/H <sub>2</sub> O 2:1	76:24 <sup>2)</sup>	61 %
<b>105f</b>	1	B	H	Me	8 h / Rückfluß / MeOH	60:40 <sup>2)</sup>	54 %
<b>105g</b>	2	A	H	H	4 h / 95 / Dioxan/H <sub>2</sub> O 2:1	84:16	98 %
<b>105h</b>	2	A	Tos	H	3 d / 4 / Pyridine	>95:5	72 % <sup>3)</sup>
<b>106a</b>	1	C	H	Me	36 h / Rückfluß / MeOH	69:31 <sup>2)</sup>	67 %
<b>106b</b>	1	D	H	H	40 h / 95 / Dioxan/H <sub>2</sub> O 2:1	88:12	88 %
<b>106c</b>	1	D	Tos	H	3 d / 4 / Pyridin	>95:5	72 % <sup>3)</sup>

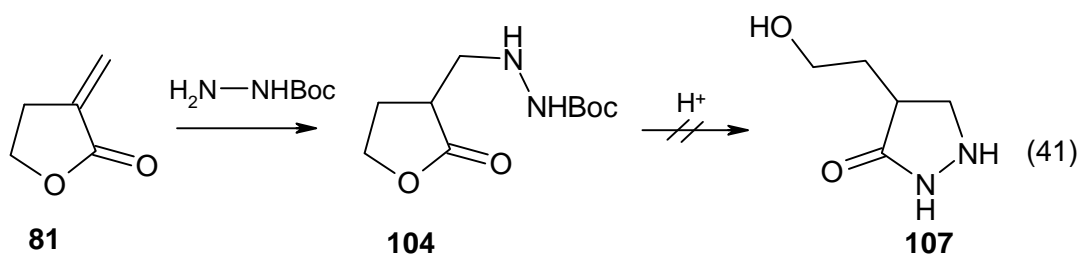
<sup>1)</sup> Verhältnis bestimmt aus <sup>13</sup>C-NMR-Rohproduktspektrum

<sup>2)</sup> Diastereomere konnten nicht getrennt werden

<sup>3)</sup> Erhalten durch Tosylierung der korrespondierenden **105**, **106** (R<sub>1</sub> = H)

Die intermediär gebildeten Additionsprodukte **104** konnten während der Reaktion dünnschichtchromatographisch beobachtet, aber nicht isoliert werden. In Übereinstimmung mit den von *Lehmann* [83] gemachten Erfahrungen, sind 1,4-*Michael*-Additionsprodukte primärer, nicht akzeptorsubstituierter Amine an  $\alpha$ -Methylenlactone sehr hydrolyseanfällig. So wurden nach chromatographischer Reinigung der Ringtransformationsprodukte **105**, **106** die zuvor im Rohprodukt noch vorhandenen Spuren der unpolareren Additionsprodukte anschließend nicht mehr gefunden. Dies deutet auf *Retro-Michael*-Prozesse am Trägermaterial hin. Hingegen ergab die

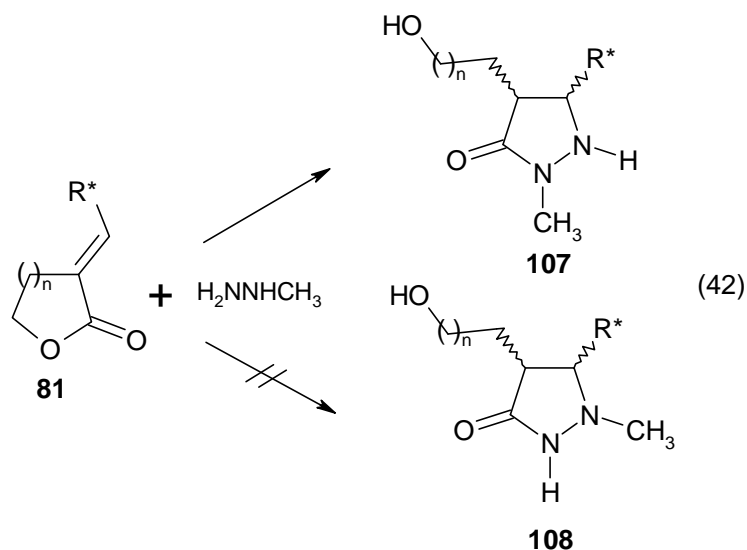
Reaktion von  $\alpha$ -Methylenlacton **81f** ( $R^* = H$ ) mit Boc-Hydrazin die Bildung des Additionsproduktes **104**. Hier war die Nucleophilie der Boc-NH-Gruppe für den Angriff an der Lactoncarbonylgruppe nicht ausreichend. Versuche zur Abspaltung der Boc-Gruppe unter sauren Bedingungen, um durch die Freisetzung der nucleophileren  $\beta$ -Aminogruppe eine Transformation zu erreichen, führten zu einer Vielzahl undefinierbarer Produkte, die sich als Folge von Retro-*Michael*-Prozessen gebildet haben können.



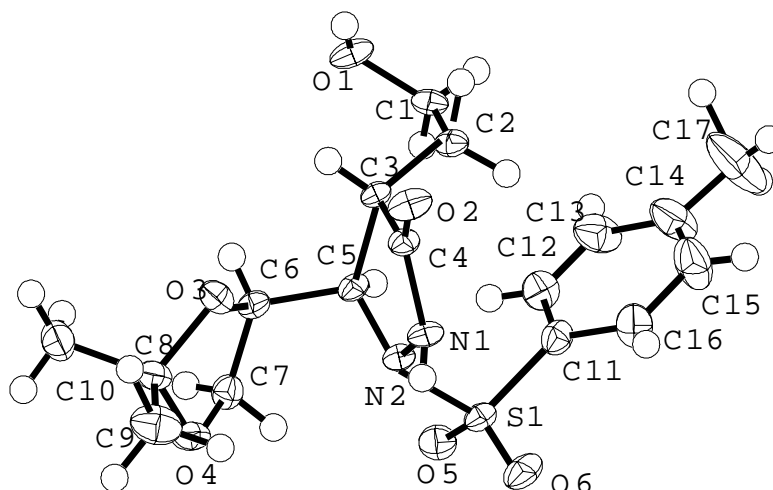
Die Diastereoselektivität der Ringtransformation (40) ist, obwohl für eine vollständige Umsetzung relativ drastische Reaktionsbedingungen notwendig waren, moderat bis gut (60:40 bis 88:12, vgl. **Tabelle 2**). Von der Eduktstruktur gehen zwei Einflüsse auf das Maß der acyclischen Seitendifferenzierung aus: die Ringgröße und die Art des chiralen Substituenten. Bei der Variation des chiralen Restes zeichnet sich ab, daß Umsetzungen des  $\gamma$ -Dibenzylaminosubstituierten  $\alpha$ -Alkyldenlacton **81d** mit besserem Diastereomerenverhältnis ablaufen, als solche mit  $\gamma$ -alkoxysubstituierten Edukten **81a-c** und **81e**. Im Vergleich der  $\gamma$ -Alkoxyvertreter **81a-c** untereinander, zeigt sich der 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolanrest in Verbindung **81a** als am besten dirigierend. Die  $\delta$ -Valerolactonverbindung **81e** ergibt eine höhere Diastereoselektivität als die  $\gamma$ -Butyrolactonverbindung mit gleichem chiralen Rest **81a**. In der Hälfte der Fälle konnte durch Flashchromatographie das Hauptisomer rein erhalten werden. Die Verbindungen **105a-c**, **e-g** und **106a,b** sind teilweise stark hygroskopische, farblose Öle bzw. Harze, die nicht vollkommen wasserfrei isoliert werden konnten. Aus diesem Grund wurden die *N*-unsubstituierten 4-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)pyrazolidin-3-one **105a**, **105g** und **106b** in 1-Position tosyliert [84]. Die *N*-tosylierten Vertreter **105b**, **105h** und **106c** entstehen in glatter Reaktion und zeigten ein ausgezeichnetes Kristallisationsvermögen.

Die Konstitution der 4-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)pyrazolidin-3-one **105**, **106** konnte durch NMR-Spektroskopie eindeutig bestimmt werden (s. Exp. Teil). Während die Signale der  $CH_2-O$  Protonen der Hydroxyalkylseitenkette im  $^1H$ -NMR-Spektrum bei 3.8-3.6 ppm erscheinen, sind die entsprechenden Werte in den Lactonverbindungen **81** deutlich zu tieferem Feld (4.3 ppm) verschoben. Im Falle des unsymmetrisch substituierten Methylhydrazin ist der Ort des Primärangriffs interessant. Im Prinzip ist die Bildung von zwei regioisomeren Ringtransformationsprodukten **107** und **108** möglich. Da aber im  $^1H$ -NMR-Spektrum der Produkte **105b**, **105f** und **106a** die  $NH-CO$  Signale (10.8-8.6 ppm) fehlen, kann gefolgert werden, daß der

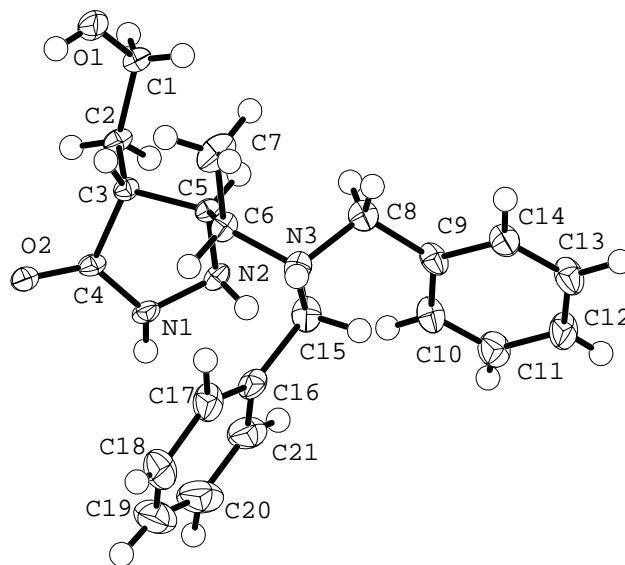
Angriff des Methylhydrazins an die exocyclische Position der Doppelbindung mit der  $\text{NH}_2$ -Seite erfolgt. Diese Regiochemie wird auch durch die typischen  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\text{C}=\text{O}-\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -Verschiebungen bei 31 ppm gestützt.



Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Ringtransformationen von endocyclischen Butenoliden mit Methylhydrazin, bei denen die entgegengesetzte Regioselektivität der Umsetzung gefunden wird [13]. Zur Ermittlung der Konfiguration wurden vom Tosylderivat eines alkoxy-substituierten Vertreters (**105a** s. **Abbildung 7**) und von der dibenzylaminosubstituierten Verbindung (**106b** s. **Abbildung 8**) Röntgenkristallstrukturanalysen angefertigt. Neben dem endgültigen Konstitutionsbeweis lassen sich damit Aussagen zur Richtung der acyclischen Seitendifferenzierung ableiten.

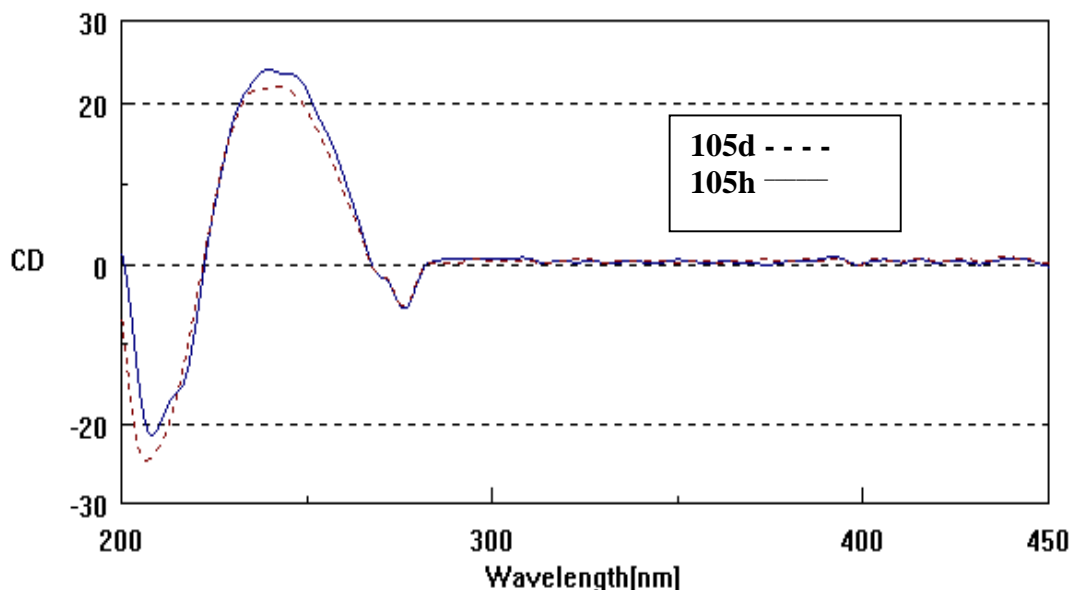


**Abbildung 7:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **105a**



**Abbildung 8:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **106b**

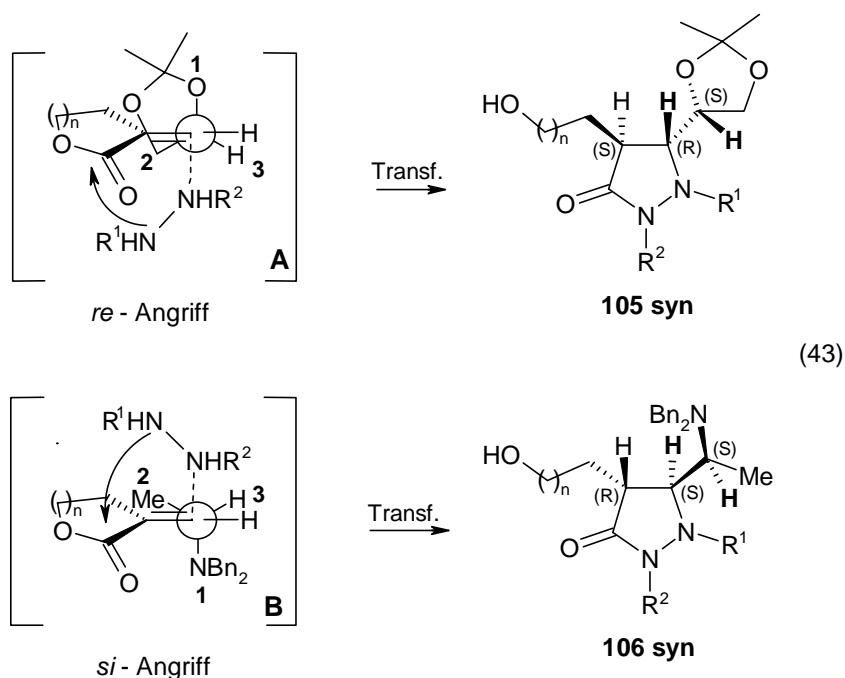
Die absolute Konfiguration von **105h** wurde anhand vergleichender CD-Untersuchungen mit der niederen homologen Verbindung **105d** aufgeklärt. Die starke Übereinstimmung im Kurvenverlauf beider Substanzen wird als Beweis für die gleiche Konfiguration [(4*S*), (5*R*), (4*S*)] angesehen.



**Abbildung 9:** CD-Spektrum von Verbindung **105d** ( $c = 3,46 \cdot 10^{-4}$  M) und **105h** ( $c = 5,37 \cdot 10^{-4}$  M) in Acetonitril

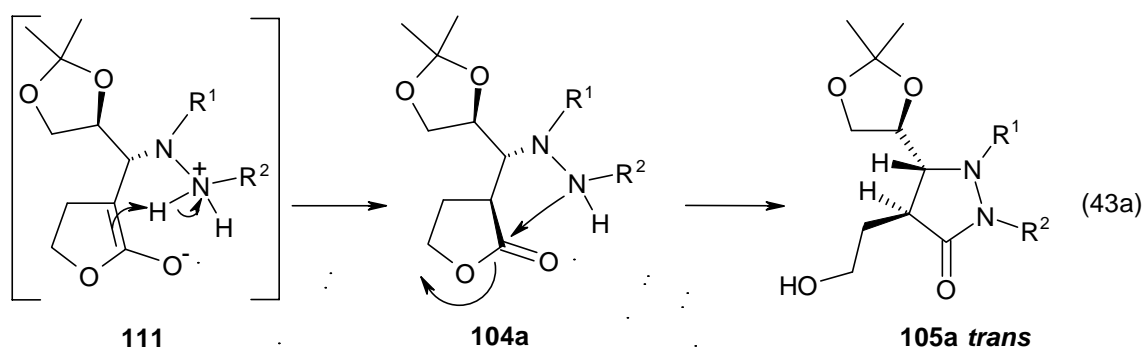
Aus den Röntgenkristallstrukturanalysen ist ersichtlich, daß die relative Orientierung der Substituenten am Pyrazolidinonring in beiden Fällen *trans*-konfiguriert ist. Während bei den (*S*)-alkoxysubstituierten Vertretern **105** (*5R*), (*4S*)-Konfiguration vorliegt, ist bei der (*S*)-dibenzylamino-Verbindung **106b** und **106c** sowie bei der (*R*)-alkoxybenzylsubstituierten Verbindung **106a** (*5S*), (*4R*)-Konfiguration vorhanden.

Eine plausible Erklärung für die unterschiedliche acyclische Seitendifferenzierung des nucleophilen Angriffs ist möglich, wenn man das *Houksche outside crowded Modell* und den *antiperiplanaren Effekt* (s. **Kap. 3.2**) in die Betrachtung einbezieht (43). Auf die Hydrazinaddition angewendet, besetzt der Substituent mit dem höchsten elektronischen Abstoßungseffekt (die Heteroatomgruppen –OR und –NR<sub>2</sub> **1**), bezüglich des angreifenden Nucleophils (Hydrazin), die *anti*-Position des *antiperiplanaren Effektes*. Bei beiden Übergangszuständen **A** und **B** nach dem *Houkschen Modell* wird die Konformation bevorzugt, in der das Wasserstoffatom **3** die gedrängte *outside*-Region besetzt und der Alkylrest R **2** die noch verbleibende *inside*-Position einnimmt. Aufgründdessen erfolgt bei **A** der *Michael*-artige Angriff des Hydrazins von der *re*-Seite und bei **B** von der *si*-Seite. In beiden Fällen würde damit als Hauptprodukt das *syn*-Isomer **105** bzw. **106** entstehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Röntgenkristallstrukturanalysen der Hauptprodukte (vgl. **Abbildung 7** und **8**).



Als zweites stereogenes Zentrum wird bei der *Michael*-Addition von **81** mit Hydrazinen das Ringkohlenstoffatom ( $\alpha$ -Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons) gebildet. Da die *trans*-Produkte **105** bzw. **106** erhalten wurden, muß die Protonierung dieser Position von der gleichen Seite erfolgt sein, wie der Angriff des Hydrazins.

Eine mögliche Erklärung dafür ist durch eine intramolekulare Protonenübertragung auf die eventuell protonierte Aminogruppe des 1,4-addierten Hydrazins über einen 5-gliedrigen Übergangszustand **111** gegeben (43a).



Diese hier diskutierten stereochemischen Ergebnisse veranschaulichen, daß sich die von *Houk* postulierten Modellvorstellungen auch auf Reaktionen an  $\alpha$ -Alkylidenlactonen übertragen lassen, obwohl es sich hierbei um dreifachsubstituierte Doppelbindungssysteme handelt. Die stereochemischen Aussagen stimmen mit den von *Mulzer* [79] und *Galley* [80] gefundenen Seitendifferenzierungen zur nucleophilen Addition an Enonen und Enoaten mit alkoxyalkyl-Substituenten in der  $\beta$ -Position überein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich das Ringtransformationskonzept auch erfolgreich auf chirale  $\alpha$ -Alkylidenlactone anwenden läßt. In guten Ausbeuten gelang die Synthese von optisch aktiven 4-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)pyrazolidin-3-onen. Obwohl sich die chirale Information in den Ausgangsverbindungen in einer nicht fixierten Seitenkette befindet, kann eine angemessene asymmetrische Induktion erreicht werden.

Der einzige in der Literatur bekannte Weg zur Synthese von racemischen 4-(Hydroxyalkyl)pyrazolidin-3-onen mit anderem Substituentenmuster, wird durch Hydroxyalkylierung der entsprechenden 4-unsubstituierten Pyrazolidin-3-one erreicht [82]. Der von uns gefundene Zugang über Ring-Kettentransformation stellt die erste Synthese zu optisch aktiven 4-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)-pyrazolidin-3-onen dar.



#### 4.1.2 Ringtransformation durch Nitromethan

Ziel der Untersuchungen ist es, Nitromethan als verkapptes Binucleophil für die Synthese neuer enantiomerenreiner 3-Hydroxyalkyl-2-pyrrolidinone einzusetzen. Zuerst sollen durch *Michael*-Addition neue chirale 2-Nitroalkyllactone synthetisiert werden. Anschließend soll geprüft werden, ob sich die durch *Michael*-Addition erhaltenen Produkte mittels Reduktion der Nitrogruppe als Precursor für Ringtransformationen eignen.

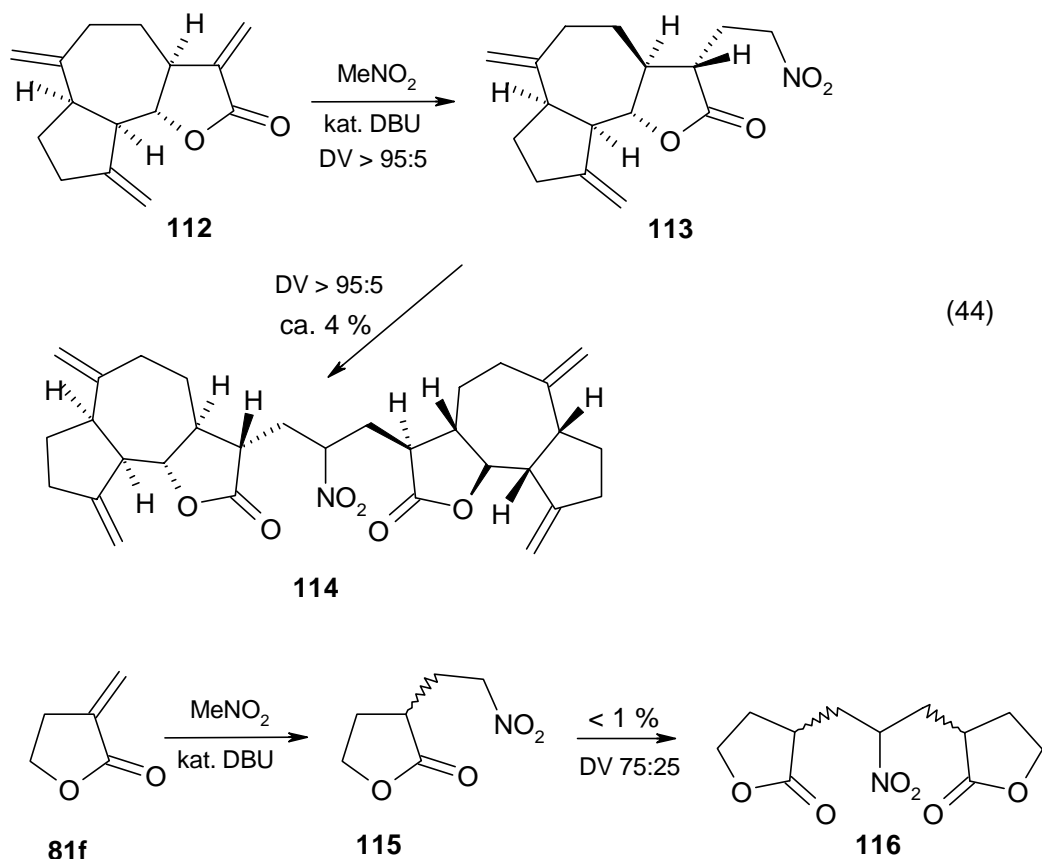
Die aus der Literatur bekannten Synthesen von optisch aktiven  $\alpha$ -(*w*-Aminoalkyl)-lactonen gehen von Reaktionen chiraler  $\alpha$ -(2-Nitrovinyl)-lactone mit Grignardverbindungen [85] [86], (L)-Ascorbinsäure [87] oder NaBH<sub>4</sub> [88] aus.

Die 1,4-Addition von C-Nucleophilen an  $\alpha$ -Alkylidenlactone war in der Literatur zu Beginn unserer Arbeiten nicht bekannt. Die Ursachen dafür können in der hohen sterischen Belastung der dreifach substituierten C-C-Doppelbindung liegen. Außerdem üben zusätzliche Alkylsubstituenten im Vergleich zu den deutlich reaktiveren  $\alpha$ -Methylenlactonen eine Donorfunktion aus, durch die die Elektrophilie an der  $\beta$ -Position deutlich herabgesetzt wird. Deshalb galt es für die von uns verwendeten  $\alpha$ -Alkylidenlactone ein C-Nucleophil einzusetzen, was eine geringe sterische Anforderung besitzt und zudem starke nucleophile Eigenschaften aufweist.

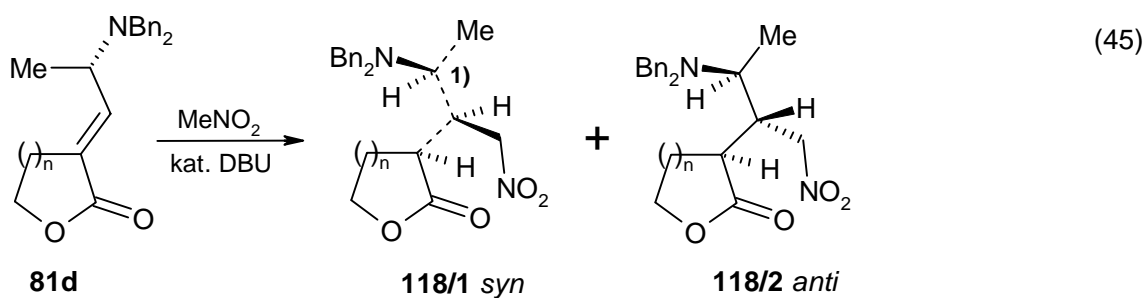
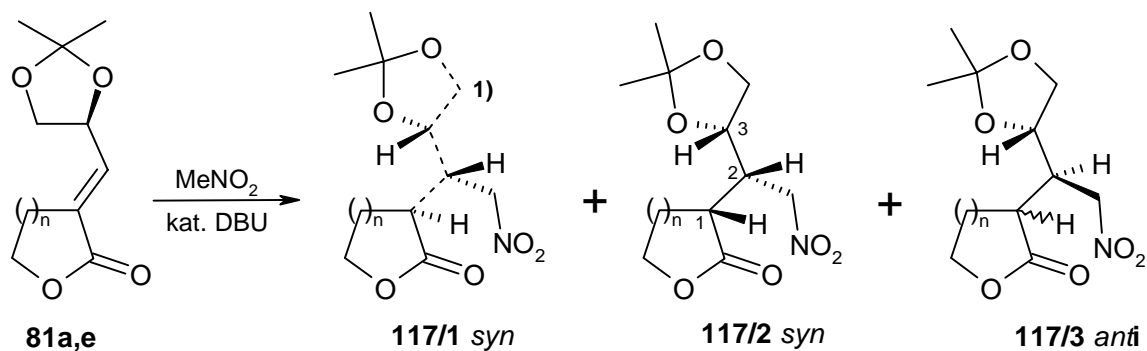
Nitroalkylverbindungen stellen häufig eingesetzte C-Nucleophile in *Michael*-Additionen dar. Die dabei erhaltenen nitroaliphatischen Verbindungen spielen in der organischen Synthese eine große Rolle als Zwischenprodukte, da sie sich in zahlreiche funktionelle Gruppen überführen lassen (z.B. -COOH, -NH<sub>2</sub>) [88] [90]. *Bartels* [89] setzte Nitromethan erfolgreich in *Michael*-Additionen an dreifach substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen ein, und somit schien Nitromethan auch für die in dieser Arbeit eingesetzten Systeme als C-Nucleophil geeignet.

Zum Einsatz kamen die  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81a,d,e** sowie zusätzlich die  $\alpha$ -Methylenlactonnaturstoffe **81f** und **112** (44). Während Verbindung **81f** (*Tulipan*) kommerziell erhältlich ist (*Aldrich*), wurde uns das *Dehydrocostuslacton* **112** von Prof. Berhanu Abegaz (Chemistry Department, University of Botswana, Gaborone, Botswana) im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation zur Verfügung gestellt. Die Isolierung dieses als Pflanzenwachstumsregulator [91] und als stark antibakteriell [25] (*M. tuberculosis*, *M. avium*) bekannten Naturstoffes, gelingt durch einfache *n*-Hexan-Extraktion aus den Wurzeln von *Echinops kebericho* M. bzw. *Sausurea lappa* [92] im Kilogrammaßstab. Von beiden  $\alpha$ -Methylenlactonen kann eine höherer Reaktivität erwartet werden. Außerdem ist beim *Dehydrocostuslacton* **112** aufgrund der sterischen Fixierung der Chiralität im Bicyclus eine bessere Seitendifferenzierung zu erwarten. Eventuell tritt bei den aus diesen Naturstoffen gebildeten Derivaten auch eine biologische Aktivität auf. Die Umsetzungen der  $\alpha$ -Methylenlactonverbindungen **81f** und **112** führten unter

basischer Katalyse (DBU) in Nitromethan als Lösemittel in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den Additionsprodukten **113** und **115**. Bei den ersten Syntheseversuchen kam es zur Bildung der Nebenprodukte **114** und **116**. Die Entstehung dieser Dimere ist durch *Michael*-Addition eines Produktmoleküls **113**, **115** an ein noch nicht umgesetztes Eduktmolekül **81f**, **112** zu erklären. Durch Einsatz eines sehr hohen Überschusses an Nitromethan (s. **Tabelle 3**) gelingt es, die Bildung dieser Nebenprodukte auf 4 % **114** und unter 1 % bei **116** zu reduzieren.



Bei der Synthese von **112**, in deren Verlauf nur ein stereogenes Zentrum gebildet wird, wurde nur ein Diastereomer **113** isoliert, was der erwarteten guten Seitendifferenzierung entspricht. Die Additionsprodukte **113** und **115** sind farblose Feststoffe und lassen sich durch Säulenchromatographie rein isolieren. Die Nitromethanaddition erfolgte an den α-Alkylidenlactonen **81a,d,e** analog mit guten bis sehr guten chemischen Ausbeuten (45). Allerdings entstehen hierbei drei (**117**) bzw. zwei Diastereomere (**118**) mit geringen diastereomeren Überschüssen. Auch die Verwendung anderer Basen (DBN, TBAF, TEA) oder die Herabsetzung der Reaktionstemperatur brachten keine bessere Stereoselektivität. In den meisten Fällen konnte das Hauptdiastereomer durch Flashchromatographie abgetrennt werden.



<sup>1)</sup> die gestrichelten Bindungen dienen der *syn/anti*-Zuordnung

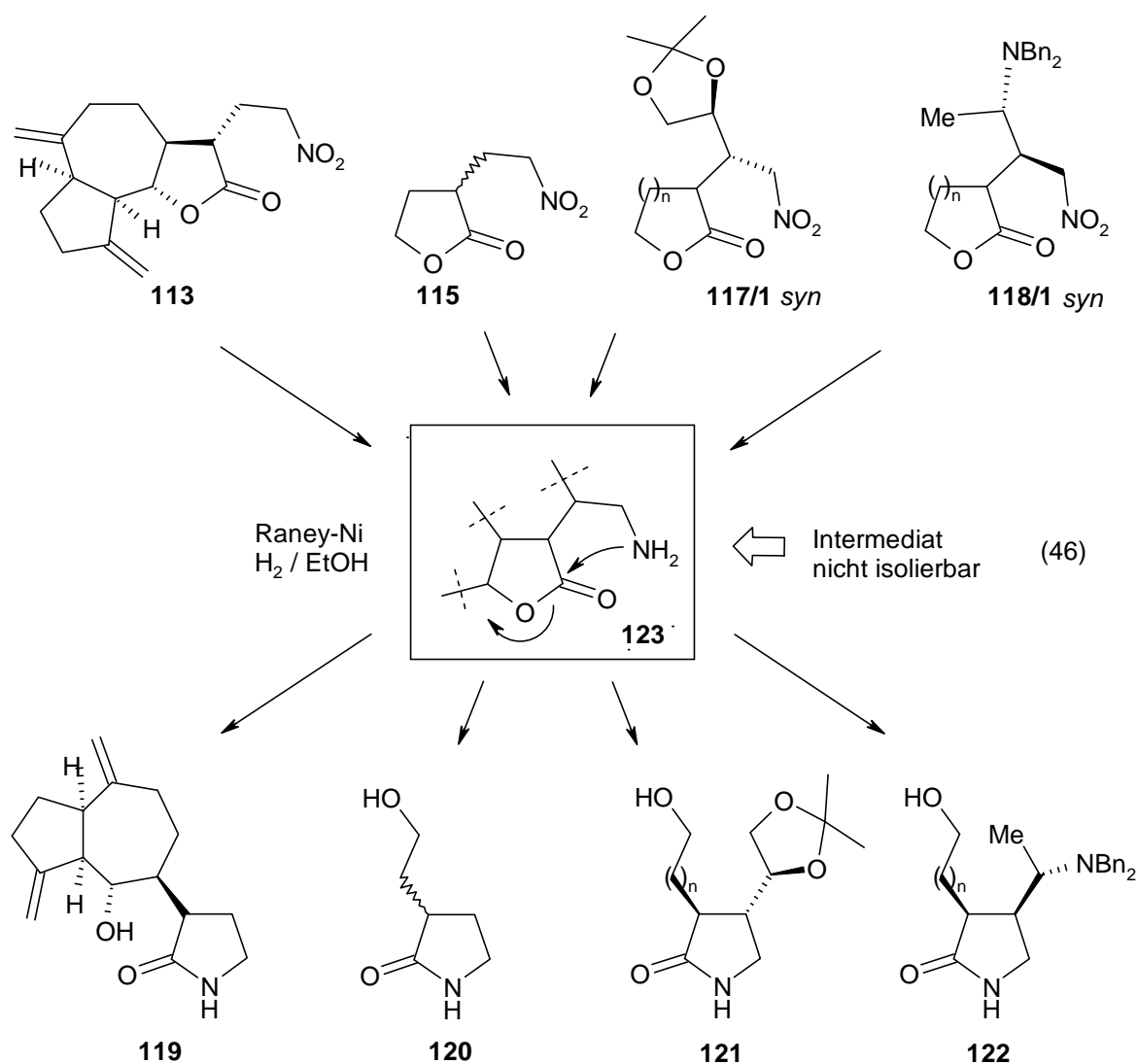
**Tabelle 3:** *Michael*-Addukte **113**, **115**, **117** und **118** von Nitromethan an  $\alpha$ -Ylidenlactone **81a,d,e**, **81f**, **112**

Produkte	n	MeNO <sub>2</sub> : Edukt	Zeit / Temp (°C)	DV (1:2:3) <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>113</b>	1	50:1	24h / -25 - 20	> 95:5	39 % (33 % <b>114</b> )
<b>113</b>	1	1000:1	42h / -25 - 20	> 95:5	90 % (4 % <b>114</b> )
<b>115</b>	1	50:1	16h / 0	-	76 % (17 % <b>116</b> )
<b>115</b>	1	1000:1	20h / -25 - 20	-	86 % (<1 % <b>116</b> )
<b>117a</b>	1	66:1	18h / 40	41:15:44	85 %
<b>117b</b>	2	66:1	72h / 20	56:17:27	96 %
<b>118</b>	1	80:1	24h / 80	61:39	75 %

<sup>1)</sup> Verhältnisse bestimmt über HPLC-Untersuchungen am Rohprodukt

Die Konstitution der *Michael*-Addukte geht eindeutig aus den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren hervor. Charakteristische Signale sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die  $\text{CHC=O}$ -Verschiebungen bei 2.5-2.7 ppm sowie im <sup>13</sup>C-Spektrum die typischen  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ -Signale bei 73 ppm. Der Wegfall der

olefinischen Protonen ist ein weiterer Beweis für die erfolgreiche 1,4-Addition. Die katalytische Hydrierung der enantiomerenreinen Additionsprodukte **113**, **115**, **117/1a**, **117/1b** und **118** führte mit frisch hergestelltem Raney-Ni und  $H_2$ -Druck unter spontaner Ringtransformation zu den Pyrrolidinonen **119-122**. Die als Intermediat auftretenden Aminoalkylverbindungen **123** wurden in keinem Fall chromatographisch nachgewiesen (vgl. auch [87] [88] [89]). Trotz leicht basischer Reaktionsbedingungen verlief die Ringtransformation unter Erhaltung der Stereochemie.



Als schwierig gestaltete sich die Umsetzung der Verbindung **113**. Versuche zur Reduktion unter Standardbedingungen führten zur völligen Zersetzung des Eduktes. Erst unter optimierten Reaktionsbedingungen (21 h, 20 °C, 30 atm, s. **Tabelle 4**) war eine selektive Reduktion der Nitrofunktion unter gleichzeitigen Erhalt der beiden Methylengruppen in guten Ausbeuten möglich. Es zeigte sich, daß für die Ringtransformation zu den Produkten **119** und **120** niedrigerer Druck und geringere Temperaturen notwendig waren als für die Ringtransformation zu den  $\alpha$ -Alkylidenvertretern **121** und **122**.

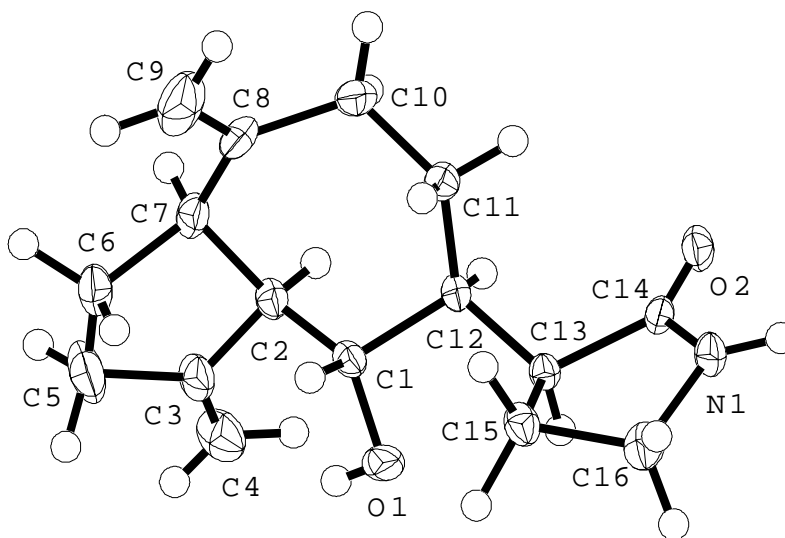
**Tabelle 4:** Pyrrolidinone **119-122** durch *Raney*-Nickel/H<sub>2</sub>-Reduktion der *Michael*-Addukte

Produkte	n	Zeit / Temp. (°C) / Druck (atm)	DV <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>119</b>	1	21h / 20 / 30	> 95:5	99 %
<b>120</b>	1	20h / 20 / 30	> 95:5	72 %
<b>121a</b>	1	17h / 50 / 50	> 95:5	62 %
<b>121b</b>	2	22h / 50 / 40	> 95:5	61 %
<b>122</b>	1	17h / 50 / 40	> 95:5	61 %

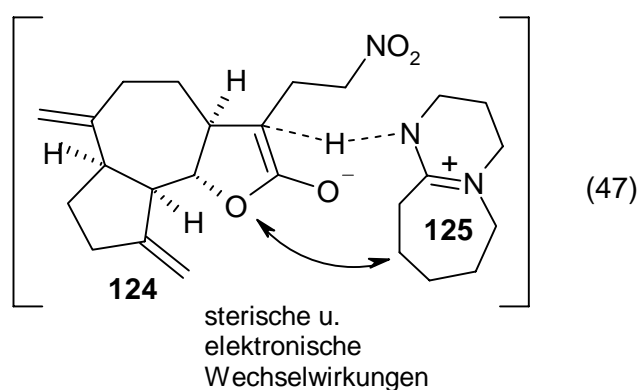
<sup>1)</sup> Verhältnisse bestimmt über <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Untersuchungen am Rohprodukt

Die Konstitution der Produkte wurde durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt und bei **119** und **122** zusätzlich durch Röntgenkristallstrukturen (s. **Abbildungen 10, 11, 12**) bestätigt. Für Pyrrolidinone charakteristische Signale fanden sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 3.2-3.4 ppm für NCH<sub>2</sub> sowie bei 6.8-7.4 ppm für die NH-Amidgruppe.

Im folgenden wird, die Konfigurationsaufklärung für die *Michael*-Addukte **113**, **117a,b** und **118** und die Ringtransformationsprodukte **119**, **121a,b** **122** übergreifend dargestellt. Die Aufklärung der Konfiguration des Dehydrocostuslactonvertreter **119** und damit von **113** gelang mit der Kristallstrukturanalyse der ringtransformierten Verbindung **119**.

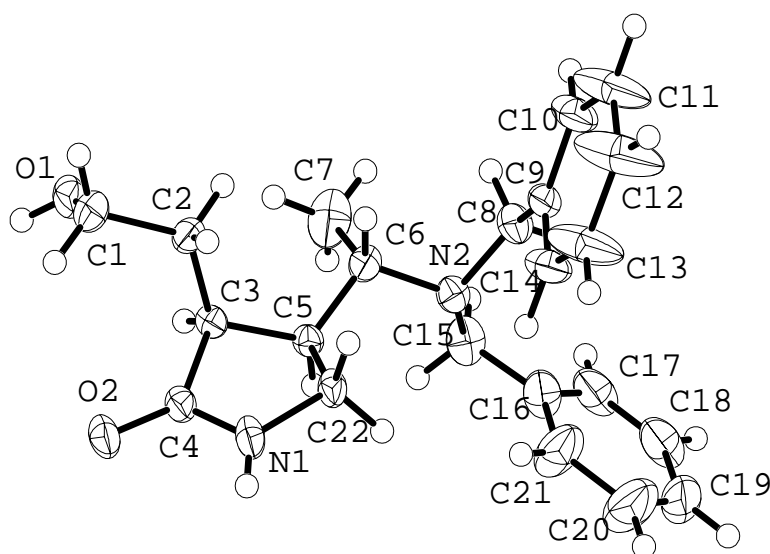
**Abbildung 10:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **119**

Wie **Abbildung 10** zu entnehmen ist, hat das neu entstandene Stereozentrum (S)-Konfiguration. Wegen des epimerisierungsfreien Verlaufs des Ringtransformationsschrittes, kann auch für das *Michael*-Addukt **113** die (S)-Konfiguration angenommen werden. Bei Betrachtung der Stereochemie an Verbindung **113** wird deutlich, daß die Protonierung *anti* zum Wasserstoff am  $\beta$ -Brückenkohlenstoff erfolgt. Die hohe Selektivität der Protonierung (DV >95:5) läßt sich nicht allein aus der Konformation des Substrates **112** ableiten. Vielmehr könnte die Ursache der hohen Seitendifferenzierung in der sterischen und elektronischen Wechselwirkung zwischen Enol **124** und der protonierten Form der sterisch gehinderten Base DBU **125** als Reprotonierungsreagenz liegen.



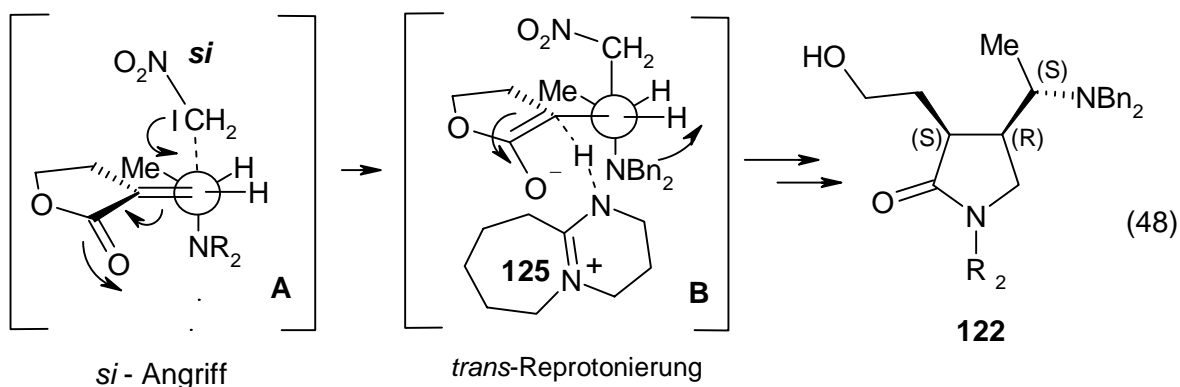
Die Ausrichtung von DBU erfolgt im hier postulierten Übergangszustand (47) von der Vorderseite und damit abgewandt vom rückseitig konfigurierten elektronegativen Lactonsauerstoff.

Die ermittelte Konfiguration des Pyrrolidons **122** impliziert für das Vorläufer-*Michael*-Addukt **118/1** (Hauptdiastereomer) die *syn*-Anordnung.



**Abbildung 11:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **122**

Somit erfolgt analog zur acyclischen Seitendiskriminierung der Hydrazinaddition an  $\alpha$ -Alkylidenlactonen (s. Kap. 4.1.1) der nucleophile Angriff von Nitromethan entsprechend dem Modell des *antiperiplanaren Effekts*, von der *si*-Seite und führt ebenfalls hauptsächlich zum Additionsprodukt **118/1** mit *syn*-Anordnung. Da das Endprodukt **122** *cis*-Konfiguration besitzt, muß die Protonierung des Enolates bevorzugt von der entgegengesetzten Seite zum Nitromethan erfolgt sein.



Für die Konfigurationsaufklärung der Alkoxyvertreter **117** und **121** wurden neben der Röntgenkristallstrukturanalyse von **117/1a** (Abbildung 12) auch CD-Messungen und Epimerisierungsuntersuchungen herangezogen.

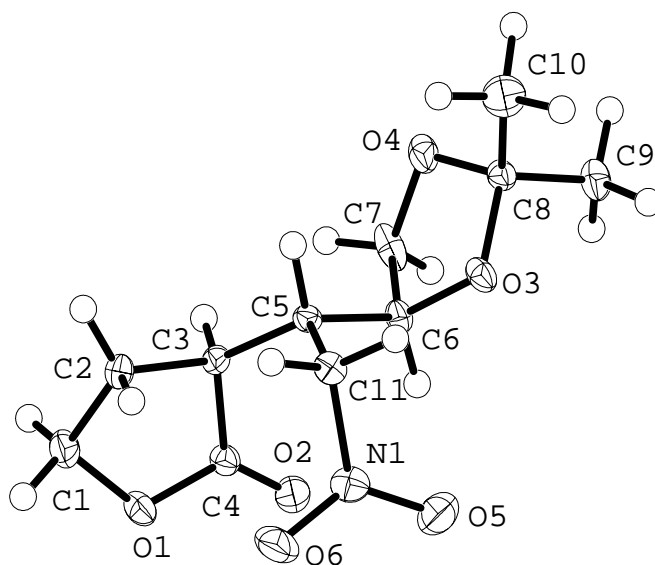
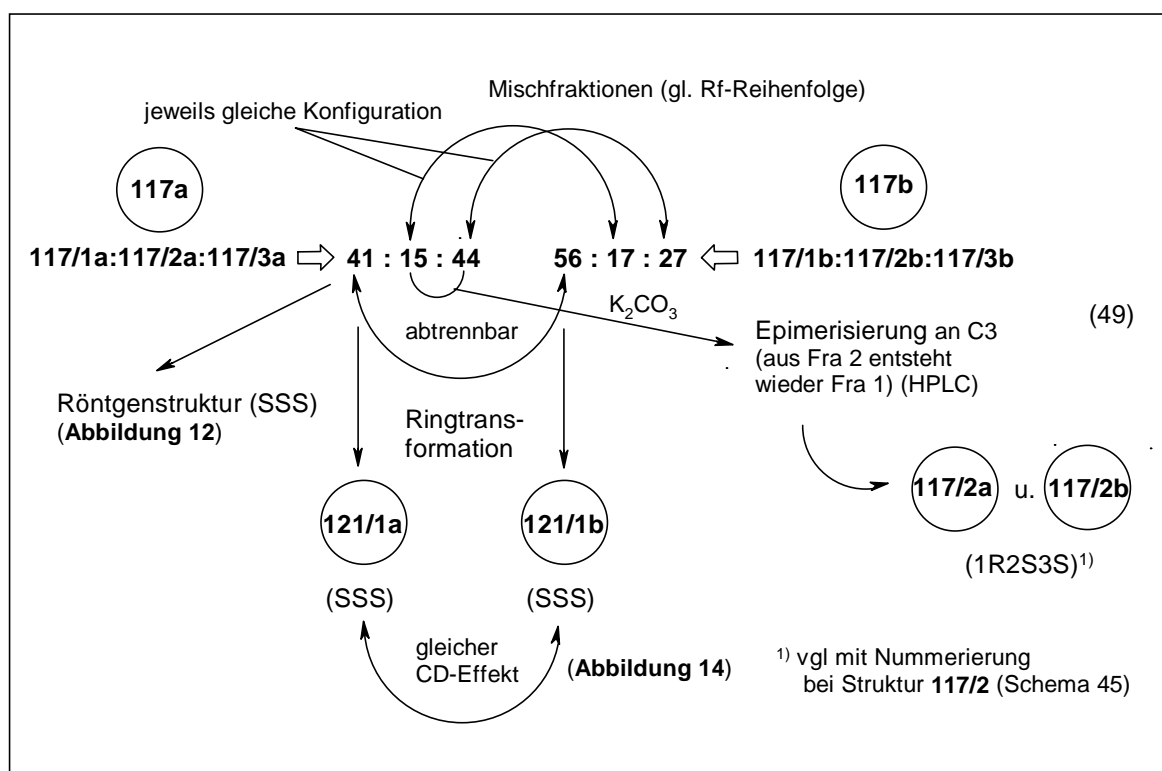


Abbildung 12: Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **117/1a**

Gemäß **Abbildung 12** ist die Anordnung der Wasserstoffe bei **117/1a** an C5 und C6 *syn* (bei Zick-Zack-Anordnung der ursprünglichen Kohlenstoffkette). Der nucleophile Angriff von Nitromethan erfolgt somit ebenfalls entsprechend dem Übergangszustand nach *Houks outside crowded modell* und dem *antiperiplanarem Effekt*, und zwar von der *re*-Seite. Die (SSS)-Konfiguration von Verbindung **117/1a** ist auf *cis*-Reprotonierung zurückzuführen und unterscheidet sich somit von der Addition von Nitromethan an den Dibenzylaminovortreter **118/1**. In folgender **Abbildung 13** ist die weitere Vorgehensweise zur Konfigurationsaufklärung schematisch dargestellt.

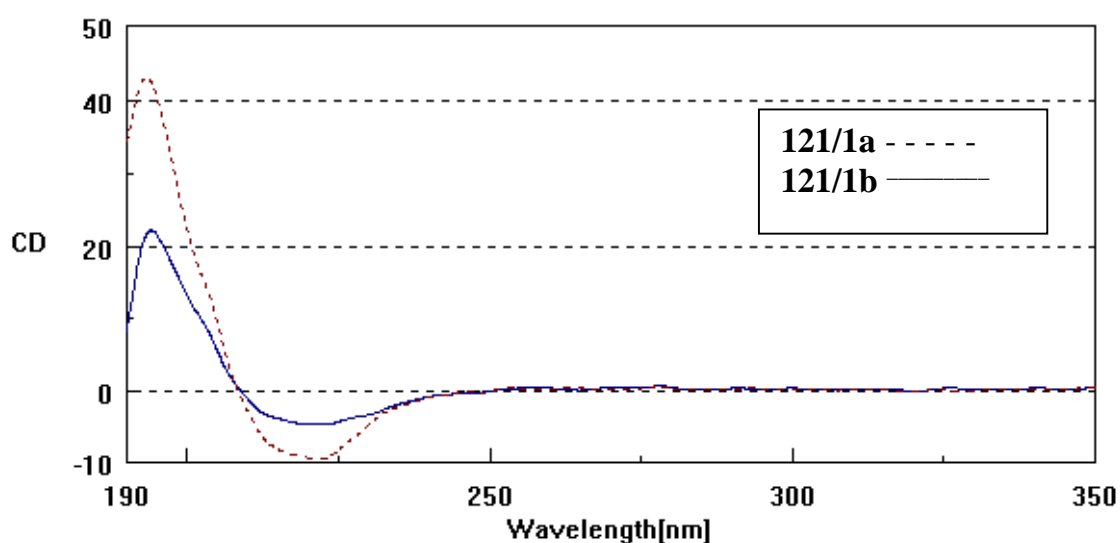


**Abbildung 13:** Übersicht zur Konfigurationsaufklärung an Verbindungen **117a,b** und **121a,b**

Bei den Verbindungen **117a** und **117b** gelang es, jeweils die Fraktionen 1 rein zu isolieren. Beide Substanzen zeigten bei HPLC-Untersuchungen ein übereinstimmendes Laufverhalten, was die Vermutung nahelegt, daß es sich bei **117/1a** und **117/1b** um gleiche Stereoisomere handelt. Durchgeführte CD-Messungen an den korrespondierenden 2-Pyrrolidinonen **121/1a** und **121/1b** bestätigten diese Erwartungen (s. **Abbildung 14**). Um weitere Aussagen treffen zu können, wurden mit der Mischung aus **117/2a** und **117/3a** Epimerisierungsversuche durchgeführt (Rühren in ethanolischem Kaliumcarbonat). Durch anschließende HPLC-Auswertung der Reaktionsmischung konnte die erneute Bildung von Fraktion 1 (**117/1a**) festgestellt werden. Die Analyse der Peaks



ergab, daß die Verringerung der Peakfläche von **117/2a** der Fläche des neu entstehenden Signals von **117/1a** entspricht. Dieses Ergebnis läßt sich durch Epimerisierung am CH-aciden C3-Kohlenstoff (vgl. **Abbildung 12**) erklären, womit Verbindung **117/2a** die absolute Konfiguration (RSS) zugeordnet werden kann. Die Seitendifferenzierung des eigentlichen *Michael*-Additionsschritt (**117/1a** + **117/2a** : **117/3a** = 56 : 44, **117/1b** + **117/2b** : **117/3b** = 73 : 27) ist somit deutlich selektiver als es das Verhältnis der drei Isomere vorgab zu sein.



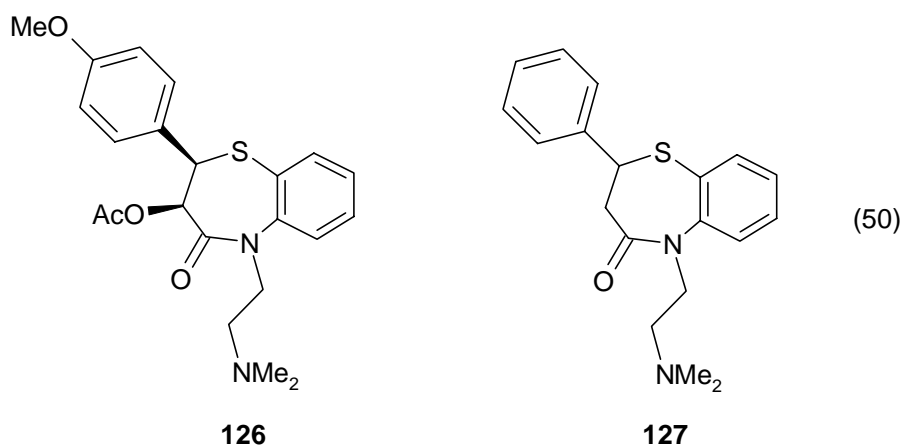
**Abbildung 14:** CD-Spektrum der Verbindungen **121/1a** ( $c = 1,9 \cdot 10^{-4}$  M) und **121/1b** ( $c = 1,5 \cdot 10^{-4}$  M) in Acetonitril

Die Übereinstimmung der selektiv, unter Bildung von *syn*-Addukten, ablaufenden Nitromethanaddition mit den Hydrazinsynthesen unterstreicht die Nützlichkeit der angewandten Modellvorstellungen.

Mit diesen Resultaten ist ein Zugang zu bisher unbekannten optisch aktiven 3-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)-2-pyrrolidinonen, über die Syntheseschritte der diastereoselektiven *Michael*-Addition und Reduktion der Nitrogruppe mit anschließender Ringtransformation der resultierenden  $\alpha$ -( $\omega$ -Aminoalkyl)-lactone, erhalten worden. Verbindungen dieser Art wurden bisher nur durch Transformation von  $\alpha$ -(2-Phthalimidoethyl)- [87] oder  $\alpha$ -(2-Nitroethyl)-lactonen [93] erhalten. Die synthetisierten chiralen Verbindungen stellen optisch aktive Derivate der nichtproteinogenen  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) dar, die in der Biochemie des Hirns als inhibitorisch wirkender Transmitter eine große Rolle spielt [94]. An *Dehydrocostuslacton* **112** gelang erstmalig die stereoselektive Addition von C-Nucleophilen und eine Ringtransformationsreaktion.

### 4.1.3 Ringtransformationen durch o-Aminothiophenol

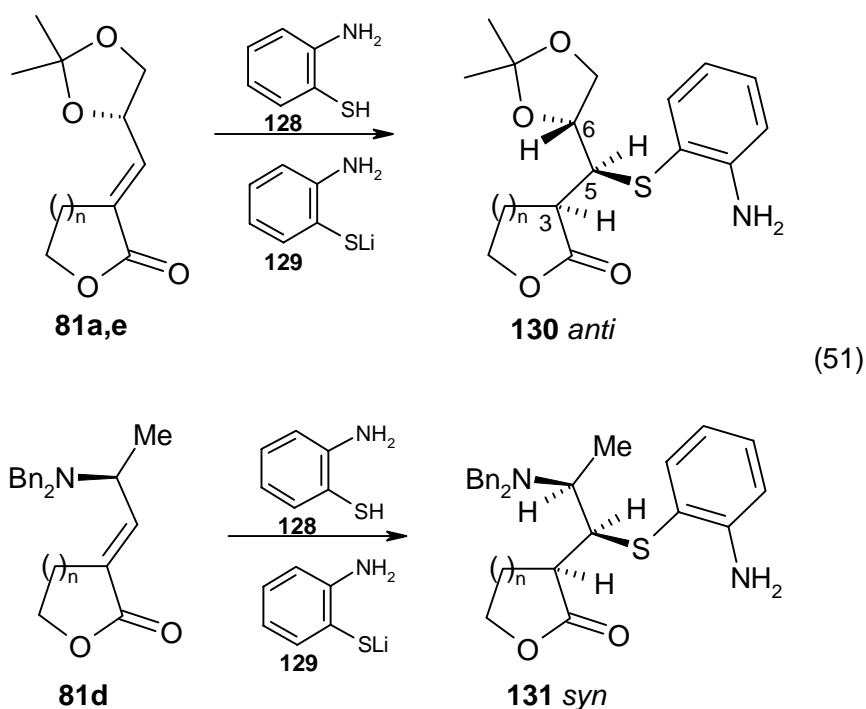
Aufbauend auf den erfolgreichen Umsetzungen von 1,2-Binucleophilen mit enantiomerenreinen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen, sollten nun geeignete 1,4-Binucleophile als Reaktionspartner für Ringtransformationen eingesetzt werden. Ein recht reaktiver Reaktionspartner ist o-Aminothiophenol. Bei Ringtransformationen mit chiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** (vgl. **Kap. 2.2**) sollte ein relativ einfacher Zugang zu neuartig substituierten Benzo[b][1,4]-thiazepin-4-onen möglich sein (54). Dieses Strukturelement ist Bestandteil vieler pharmakologisch wirksamer Verbindungen, von denen als Vertreter das Antidepressiva Thiazesim® **127** [95] und das vasodilatationsfördernde (+)-Dilthiazem® **126** [96] genannt seien.



Die Möglichkeit, durch 1,4-Addition von o-Aminothiophenol an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen und anschließendem Cyclisierungsschritt zu Benzothiazepinonen zu gelangen, ist aus der Literatur bekannt. Während *Miyata* [95] und *Ambrosi* [96] achirale Zimtsäurederivate einsetzten, konnte *Bohrisch* durch Ring-Ketten-Transformationen an chiralen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactonen mit ringständiger C-C-Doppelbindung enantiomerenreine Benzothiazepinone in guten chemischen und stereochemischen Ausbeuten synthetisieren [13] [15].

Zur Darstellung der Additionsverbindungen **130**, **131** wurde o-Aminothiophenol **128** zunächst mit den  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81a,d,e** in wasserfreiem Ethanol equimolar umgesetzt. Unter diesen Bedingungen waren selbst unter Rückfluß keine merklichen Umsätze erreichbar. Erst beim Einsatz von 3-4 eq. o-Aminothiophenol **128** verlief die Reaktion mit befriedigenden Ausbeuten und geringer Stereoselektivität. Sehr gute Ausbeuten sind mit einem 100:1 Gemisch von o-Aminothiophenol **128** und o-Aminolithiumthiophenoxid **129** (BuLi + **128** in trockenem THF) [95] erhalten worden. Das Verhältnis der dabei anfallenden Diastereomeren war allerdings ebenfalls unbefriedigend. Eine Verbesserung wird durch Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit

erreicht, indem die Reaktionsmischung von  $-78^{\circ}\text{C}$  an allmählich auf Raumtemperatur erwärmt wird. Die optimierten Synthesen sind in **Tabelle 5** grau hinterlegt.



**Tabelle 5:** Reaktionen der Edukte **81a,d,e** mit o-Aminothiophenol **128** zu den Additionsprodukten **130** bzw. **131**

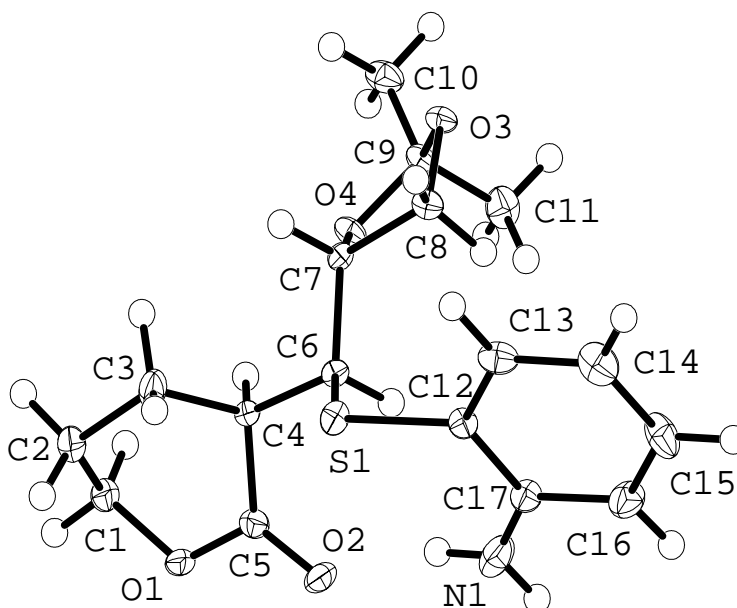
Produkte	n	Zeit / eq. / Reagenz / Temp. $^{\circ}\text{C}$ / Lsgm.	DV <sup>(1)</sup>	Ausbeute
<b>130a</b>	1	5d / 5 / 128 / 20 / EtOH <sub>(tr.)</sub>	62:38	51 %
<b>130a</b>	1	2h / 10 / 128+129 (100:1) / 0 - 20 / THF <sub>(tr.)</sub>	54:46	96 %
<b>130a</b>	1	16h / 10 / 128+129 (100:1) / -78 - 20 / THF <sub>(tr.)</sub>	73:27	94 %
<b>130b</b>	2	10h / 3 / 128 / 20 / EtOH <sub>(tr.)</sub>	44:37:19	66 %
<b>130b</b>	2	2h / 10 / 128+129 (100:1) / 0-20 / THF <sub>(tr.)</sub>	70:30	90 %
<b>130b</b>	2	16h / 10 / 128+129 (100:1) / -78 - 20 / THF <sub>(tr.)</sub>	82:18	91 %
<b>131</b>	1	6h / 4 / 128 / Rückfluß / EtOH <sub>(tr.)</sub>	78:21	63 %
<b>131</b>	1	2h / 10 / 128+129 (100:1) / 0 - 20 / THF <sub>(tr.)</sub>	57:26:17	97 %
<b>131</b>	1	16h / 10 / 128+129 (100:1) / -78 - 20 / THF <sub>(tr.)</sub>	91:9	95 %

<sup>(1)</sup> Verhältnisse bestimmt über  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen am Rohprodukt

Die optimierten Synthesen erfolgen unter Bildung von zwei Diastereomeren. Es zeigt sich eine Abnahme der Selektivität von Verbindung **131** über den  $\gamma$ -Valerolactonvertreter **130b** zu der  $\gamma$ -Butyrolactonverbindung **130a**. Diese Verhältnisse decken sich mit den Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen bei Umsetzungen mit Hydrazinen (**Kap. 4.1.1**) und Nitromethan (**Kap. 4.1.2**). Durch flashchromatographische Reinigung ließen sich die Hauptdiastereomere in allen Fällen rein erhalten. Im Fall der Verbindung **131** war eine zweifache Chromatographie notwendig, da hierbei das als Nebenprodukt anfallende Disulfid ein ähnliches Laufverhalten zeigte wie die Produkte.

Zur Aufklärung der Konstitution sind die im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auftretenden Multipletts von C3H (2.9–3.0 ppm) und C5H (3.8–4.0 ppm) herangezogen worden (51). Ein weiteres Kriterium für eine erfolgreiche 1,4-Addition sind die CH-S-Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum bei 41–42 ppm.

Die absolute Konfiguration der Produkte **130** wurde mittels Röntgenkristallstrukturanalyse von **130b** (**Abbildung 15**) ermittelt. Da bei den Additionsverbindungen prinzipiell eine freie Drehbarkeit um die C5-C6-Bindung (s. Schema 51) existiert, können NMR-spektroskopische Methoden zur Bestimmung der relativen Konfiguration nicht angewandt werden.

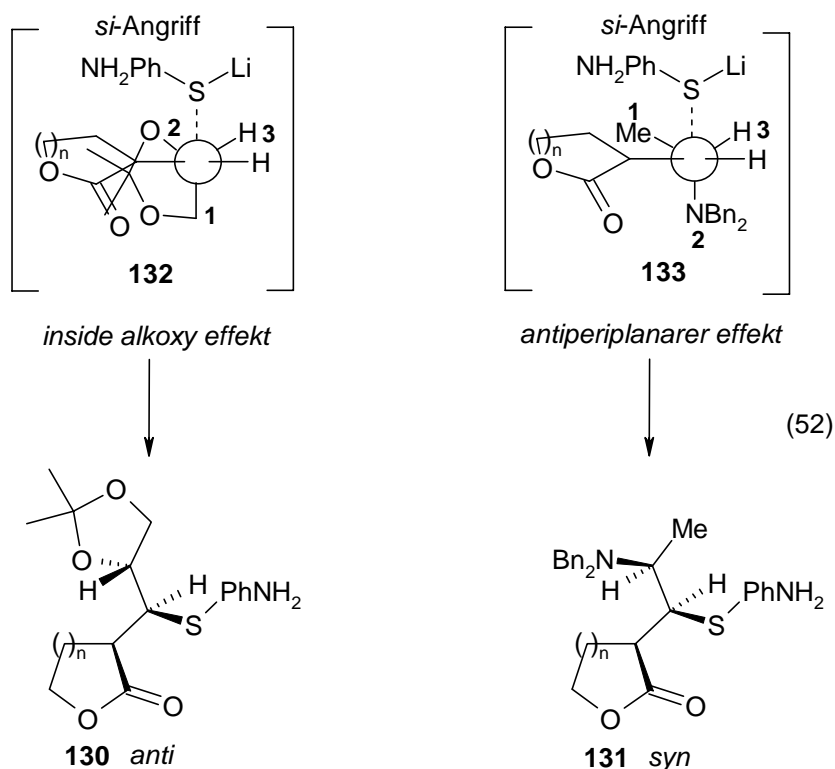


**Abbildung 15:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **130b**

Bei **130b** ist die Richtung des nucleophilen Angriffes im Gegensatz zu den bisher erhaltenen Ergebnissen bei der Addition von Hydrazinen (**Kap. 4.1.1**) und von Nitromethan (**Kap. 4.1.2**) *si* und führt somit zum *anti*-Isomer. Die Protonierung erfolgt *trans* zur 1,4-Addition der Mercaptoverbindung. Um diese beiden unerwarteten Resultate mit bekannten Modellvorstellungen

erklären zu können, müssen die reaktiven Besonderheiten des Schwefels berücksichtigt werden. Bei Mercaptoverbindungen überwiegt die sterische Anforderung gegenüber elektronischen Einflüssen erheblich. Der in den bisherigen Umsetzungen angenommene Übergangszustand nach *Houks antiperiplanarem Effekt*, der sich im wesentlichen von den elektronischen Verhältnissen zwischen angreifendem Nucleophil und chiralem Rest ableitet, ist bei der Mercaptoaddition im Falle der Alkoxyvertreter **130a,b** somit nicht mehr allein anwendbar.

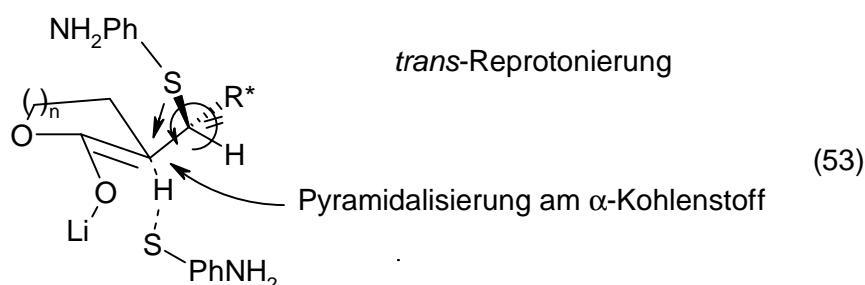
Als ein alternativer Erklärungsversuch dafür, wird für das *Houksche Modell der inside alkoxy effekt* **132** vorgeschlagen [97]. Hier besetzt die im Vergleich zur alkoxy-Gruppe **2** sterisch größere alkyl-Gruppe **1** die *anti*-Position, die alkoxy-Gruppierung **2** die stereoelektronisch begünstigte *inside*-Position und das kleine Wasserstoffatom **3** die *outside*-Region **132** (52). Dieser Effekt erklärt den *si*-seitigen Angriff und die durch Röntgenkristallstrukturanalyse (**Abbildung 15**) bestätigte bevorzugte Bildung des *anti*-Diastereomeres **130b**. Die vom  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81a** ausgehend synthetisierte Verbindung **130a** sollte in Übereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen (CD-Untersuchungen in **Kap. 4.1.1** und **4.1.2**) die gleiche absolute Konfiguration wie **130b** aufweisen.



Für die Deutung der acyclischen Seitendifferenzierung an Verbindung **131** kann dieser Effekt keine Anwendung finden, da im Gegensatz zu den Alkoxyvertretern **130a,b** der alkyl-Rest (Me **1**) bedeutend kleiner ist als die dibenzylamino-Gruppe **2**. Für diesen Fall sollte, wie bei den

bisherigen Umsetzungen mit Hydrazinen (**Kap. 4.1.1**) und Nitromethan (**Kap. 4.1.2**), die Anordnung im Übergangszustand gemäß dem *antiperiplanaren Effekt* im Houkschen Modell **133** erfolgen und somit wiederum zur *syn*-Anordnung der Wasserstoffatome führen (52).

In den aus der Literatur bekannten Arbeiten zur Addition von Thiophenolat an  $\alpha$ -Ethylidenlactone [65] [98] wird von einer *trans*-Protonierung berichtet. Es wird dort von der Annahme ausgegangen, daß der hohe sterische und stereoelektronische Anspruch der Thiogruppe zu einer leichten Pyramidalisierung (53) des eigentlich planaren  $\alpha$ -Enolkohlenstoffes führt [65]. Die dadurch begünstigte *trans*-Protonierung erfolgt in einem schnellen Schritt [98] durch Protonenübertragung eines nicht lithiierten Thiophenolmoleküls, noch bevor es zu einer Rotation um die C3-C5-Einfachbindung kommen kann.

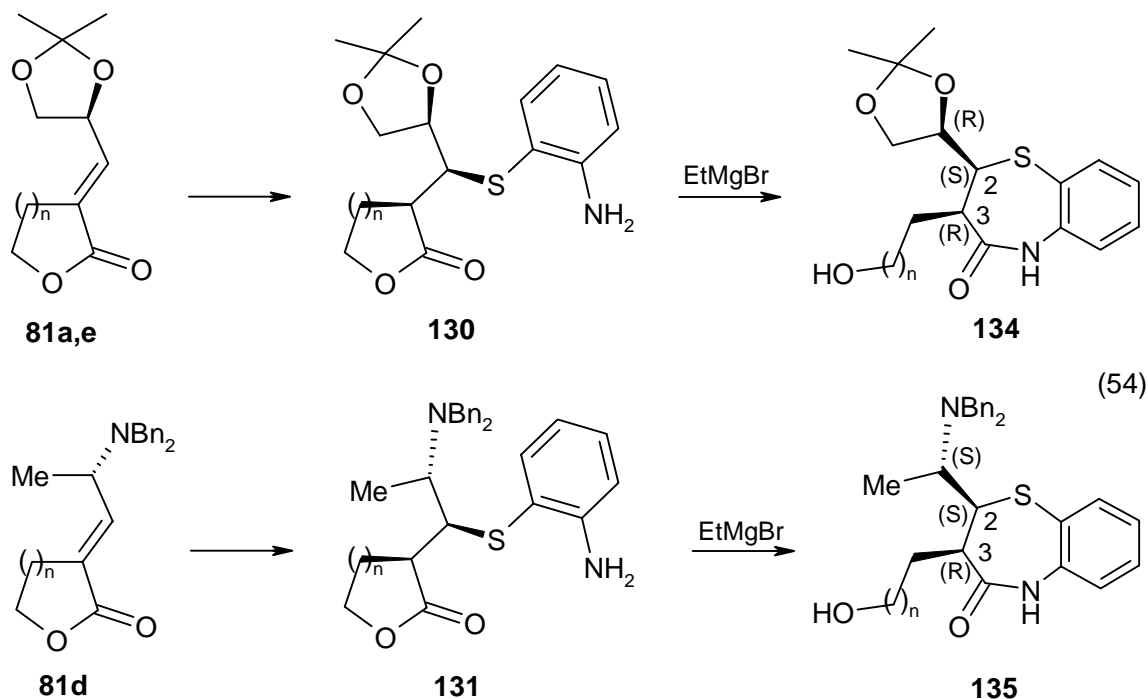


Ausgehend von der Röntgenkristallstrukturanalyse (**Abbildung 15**) und den hier angewandten Modellvorstellungen kann den Additionsprodukten **130a,b** und Verbindung **131** die absolute Konfiguration (SSR) zugeordnet werden.

Für den anschließenden Ringschluß sind aus der Literatur für acyclische Ester mehrere Methoden bekannt. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß die meisten dieser Cyclisierungsverfahren (DCCI/EtOH [99], Xylen/ $H^+$  [95], pTSOH/EtOH [100]) für eine erfolgreiche Ringtransformation an Lactonen ungeeignet sind.

Die gewünschte Ringtransformation der enantiomerenreinen Additionsprodukte **130** und **131** gelang in guten Ausbeuten erst durch Behandlung mit einem Überschuß von Ethylmagnesiumbromid als Base. Für einen konkurrierenden Angriff der Grignardverbindung an der Estercarbonylgruppe wurde kein Hinweis gefunden. Die neuartigen (2*S*),(3*R*)-3-(2-Hydroxyalkyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one **134**, **135** wurden diastereomerenrein erhalten, was dafür spricht, daß der Ringtransformationsschritt einer möglichen Epimerisierung an C3 zuvorkommt.

Die Konstitution der Produkte konnte eindeutig mittels NMR-spektroskopischer Methoden aufgeklärt werden. Ähnlich den Umsetzungen zu 3-Pyrazolidinone (**Kap. 4.1.1**) und 3-Pyrrolidinonen (**Kap. 4.1.2**) weisen die ringtransformierten Produkte **134**, **135** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein Amid-NH-Signal im Bereich von 8.0–8.6 ppm auf. Deutlich sichtbar sind auch die Hydroxy-OH-Singulets von 1.76–2.39 ppm.



**Tabelle 6:** Ringtransformation der Addukte **130a,b** **131** zu den Benzothiazepinonen **134** u. **135**

Produkte	n	Zeit / eq. / Temp. (°C) / Lsgm.	DV <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>134a</b>	1	1h / 3 / 0 – 20 / THF	> 95:5	86 %
<b>134b</b>	2	1,5h / 3 / 0 – 20 / THF	> 95:5	82 %
<b>135</b>	1	1,5h / 2,5 / 0 – 20 / THF	> 95:5	87 %

<sup>1)</sup> Verhältnisse bestimmt über  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen am Rohprodukt

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration dieser Produkte läßt sich bei Verbindungen **134a,b** die Röntgenkristallstrukturanalyse der Additionsverbindung **130b** heranziehen, da der Transformationsschritt zu keiner Änderung der Konfiguration führt. Das Produkt **135** ist ebenfalls (2S)-(3R)-konfiguriert. Diese Annahme wird durch Resultate von zwei verschiedenen NMR-Techniken gestützt. So sind die Kopplungskonstanten der (2S)-CH und (3R)-CH-Protonen bei **135** bedeutend kleiner als 10 Hz (s. Exp. Teil), was auf eine *cis*-Anordnung der Substituenten schließen läßt. Außerdem zeigte sich bei NOE-Differenzuntersuchungen an 2CH und 3CH ein positiver Effekt, der ebenfalls für die *cis*-Anordnung der Substituenten spricht.

Mit diesen Ergebnissen ist ein Zugang zu neuartigen enantiomerenreinen (2S,3R)-2-(Heteroalkyl)-3-(2-hydroxyalkyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-onen möglich, die interessante Analoga der Pharmaka Thiazesim® [95] und Dilthiazem® [96] darstellen.



## 4.2 Ringtransformationen über primäre Cycloaddition an der C-C-Doppelbindung

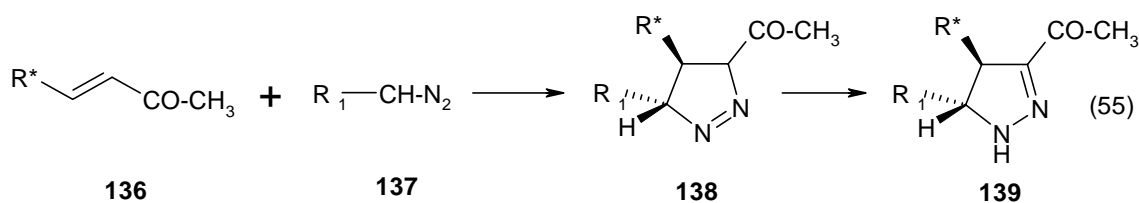
### 4.2.1 1,3-Dipolare Cycloaddition von Diazoverbindungen

#### 4.2.1.1 1,3-Dipolare Cycloaddition

Im Jahre 1960 postulierte *Huisgen* ein generelles Prinzip zum Aufbau fünfgliedriger Heterocyclen unter dem Namen „1,3-dipolare Cycloaddition“ [101]. Als 1,3-Dipole werden zwitterionische Resonanzformen bezeichnet, die 1,3-Cycloadditionen mit Mehrfachbindungen (den Dipolarophilen) eingehen können. Allgemein anerkannt ist der konzertierte Mechanismus dieser Reaktion. Dabei handelt es sich in Analogie zur *Diels-Alder*-Reaktion um Orbital-Symmetrielerlaubte [3+2] Cycloadditionen, in denen der 1,3-Dipol mit seiner Allyl-Anion-artigen Eigenschaft als  $4\pi$ -Reaktand und das Dipolarophil als  $2\pi$ -Reaktand auftritt [102].

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazoverbindungen hat sich schon lange als geeignetes Verfahren zur Darstellung von Pyrazolinen durchgesetzt. Diazoverbindungen sind zudem gut zugänglich und im Gegensatz zu anderen Dipolen relativ stabil. Es ist ein Trend erkennbar, daß Pyrazoline immer mehr als nützliche Zwischenprodukte zur regio- oder stereoselektiven Derivatisierung von Doppelbindungen angesehen werden. Sie dienen als Vorstufen für Cyclopropanderivate, können mitunter reaktiv gespalten werden und bieten selbst ein großes Potential als Bestandteil pharmakologisch wirksamer Verbindungen.

Aus der Literatur sind einige Arbeiten über Umsetzungen von Diazomethanen mit achiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen bekannt. So werden 1,3-dipolare Cycloadditionen an natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Methylenlactonsystemen [103] [104] [105] [106] und an  $\alpha$ -Ethylidenlacton [72] (s. **Kap. 3**) beschrieben, wobei keine Aussagen über den stereochemischen Verlauf der Reaktion gemacht werden. *Galley* [78] berichtet in seinen Arbeiten zur Umsetzung von Diazomethanen mit enantiomerenreinen Enonen **136** von hohen *syn*-Stereoselektivitäten und einer Tautomerisierung zugunsten des konjugierten  $\Delta^2$ -Pyrazolins **139**.





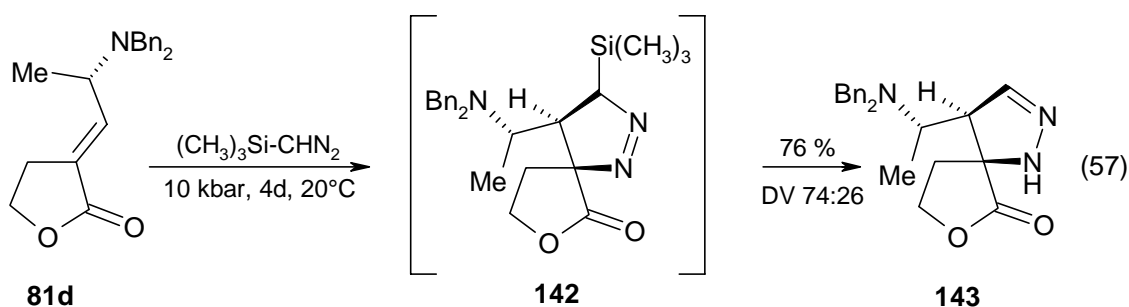
**Tabelle 7:** Reaktionen der Edukte **81a-e** mit Diazomethanen zu den Pyrazolinen **140** und **141**

Produkte	n	R*	R <sub>1</sub>	Zeit / Temp. (°C) / Lsgm.	DV <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>140a</b>	1	A	H	16 h / 0 / Et <sub>2</sub> O	85:15	91 %
<b>140b</b>	1	A	TMS	96 h / 20 / Toluol	88:12 <sup>2)</sup>	74 %
<b>140c</b>	1	B	H	48 h / 0 / Et <sub>2</sub> O	84:16	92 %
<b>140d</b>	2	A	H	16 h / 0 / Et <sub>2</sub> O	82:18	62 %
<b>141a</b>	1	C	H	48 h / -18 - 20 / Et <sub>2</sub> O	86:14	89 %
<b>141b</b>	1	D	H	20 h / 0 / Et <sub>2</sub> O	82:18	87 %

<sup>1)</sup> Verhältnisse <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch bestimmt

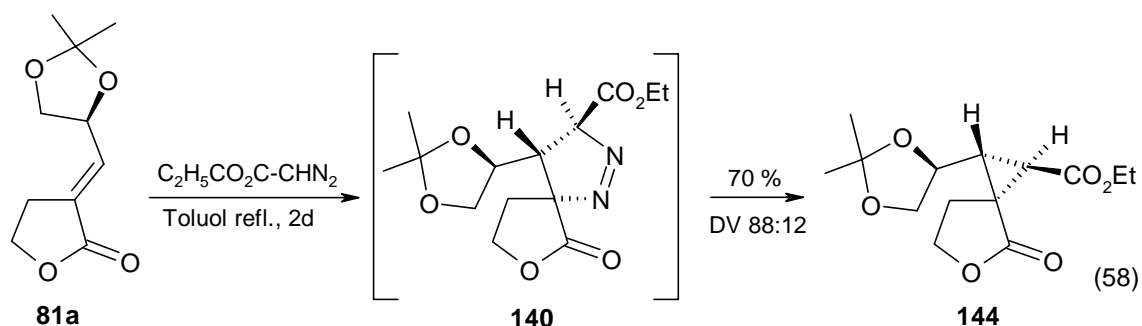
<sup>2)</sup> Diastereomere konnten nicht getrennt werden

TMS-Diazomethan reagierte bedeutend langsamer als Diazomethan (vgl. Bildung von **140b** mit **140a**) mit  $\alpha$ -Alkylidenlactonen. Aus der Literatur ist die Hydrolyseanfälligkeit von TMS-Pyrazolinen bekannt. Aoyama [107] beschreibt die Abspaltung der TMS-Gruppe während der chromatographischer Aufarbeitung. Vermutlich ist die geringere Ausbeute von Verbindung **140b** ebenfalls auf diese Eigenschaft zurückzuführen. Um den Dibenzylaminovortreter **81d** erfolgreich mit TMS-Diazomethan umzusetzen, waren sogar Hochdruckbedingungen erforderlich. Die NMR-Untersuchungen am Reaktionsprodukt ergaben, daß es zu einer Abspaltung der TMS-Gruppe und Tautomerisierung zum  $\Delta^2$ -Pyrazolin **143** gekommen ist (fehlendes TMS-Signal, zusätzliches vinylicsches CH-Signal).

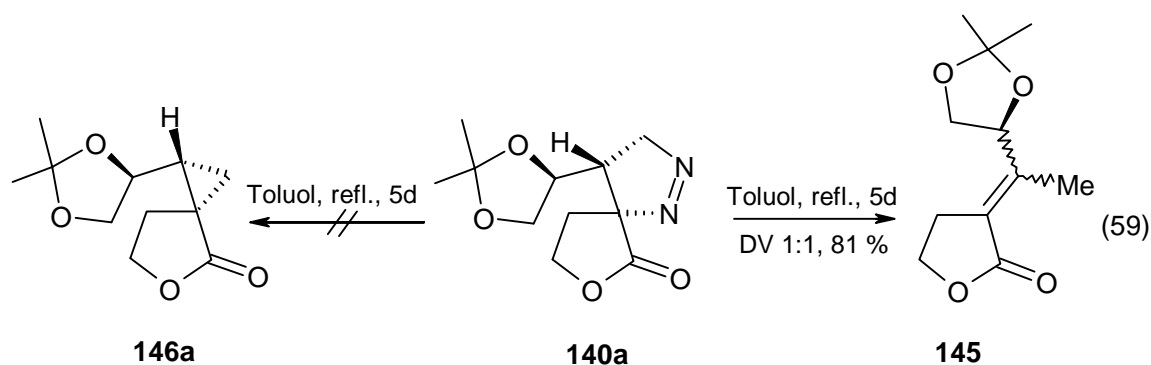


Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei der mit Diazomethan erhaltenen Verbindung **141b** keine Tendenz einer Tautomerisierung zum  $\Delta^2$ -Pyrazolin zu beobachten ist. Damit wäre die TMS-Abspaltung an **142** Voraussetzung für die Tautomerisierung an diesen Pyrazolinen. Somit ist

selektiv ein Zugang zum enantiomerenreinen  $\Delta^1$ -Pyrazolin **141b** oder zu  $\Delta^2$ -Pyrazolin **143** möglich. Diazoessigester ( $R_1 = \text{COOEt}$ ) zeigte ebenfalls nicht genug Reaktivität, um eine Cycloaddition mit  $\alpha$ -Alkylidenlactonen bei Raumtemperatur einzugehen. Erst unter Toluol/Rückflußbedingungen konnte nach zwei Tagen ein Reaktionsprodukt erhalten werden. Auch hier wurde nicht das erwartete  $\Delta^1$ -Pyrazolinderivat **140** isoliert, sondern die drastischen Bedingungen führten zur  $\text{N}_2$ -Eliminierung, und es bildete sich auf direktem Weg das korrespondierende Cyclopropan **144**.



Für die Synthese von Cyclopropanen aus den nichtakzeptorsubstituierten Pyrazolinen **140** und **141** (s. **Tabelle 7**) sind thermische Reaktionsbedingungen hingegen nicht geeignet. Versuche zur Derivatisierung von Pyrazolin **140a** unter ähnlichen präparativen Bedingungen ergaben statt der Cyclopropylverbindung **146** das isomerisierte vierfach substituierte Alken **145**.



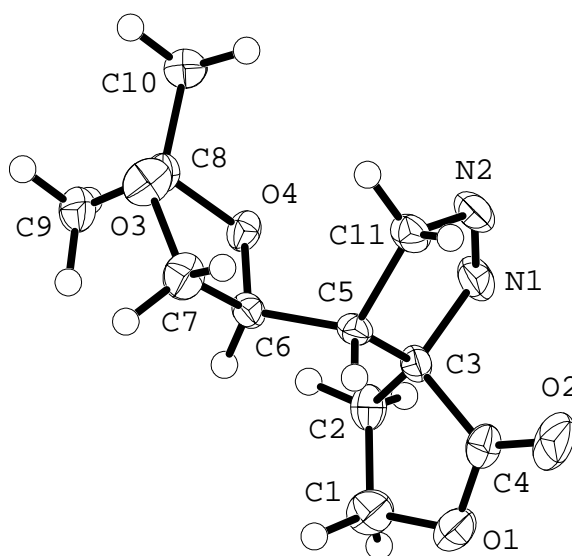
Die geringere Reaktivität der substituierten Diazoalkane ( $R_1 = \text{TMS}, \text{CO}_2\text{Et}$ ) gegenüber den  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** läßt sich mit der Grenzorbitaltheorie erklären. Generell sollte die 1,3-dipolare Cycloaddition besonders gut ablaufen, wenn die HOMO-Energien des Dipols mit den LUMO-Energien des Dipolarophils ( $\text{C}=\text{C}$ -Bdg.) in gleicher Größenordnung liegen. Diese Voraussetzung ist bei der Reaktion von elektronenarmen Dipolarophilen mit elektronenreichen Dipolen gegeben. Diazomethan besitzt ein energiereiches HOMO und reagiert leicht mit elektronenarmen  $\alpha$ -

Alkylidenlactonen. Im Fall von Diazoessigester senkt der elektronenziehende Substituent (Estercarbonylgruppe) die HOMO-Energie am Dipol und bewirkt damit die Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umsetzung mit elektronenarmen Dipolarophilen [108]. Die Beeinflussung der Reaktivität durch die TMS-Gruppe ist in erster Linie auf sterische Faktoren zurückzuführen.

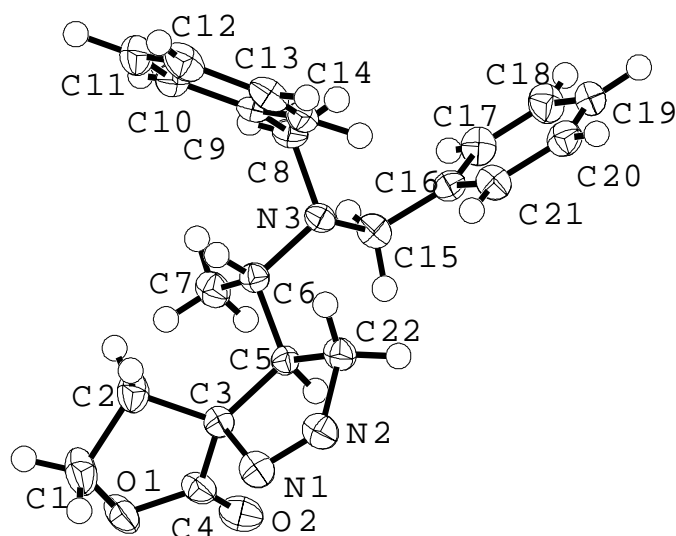
Beim Einfluß des chiralen Restes zeichnet sich eine höhere Reaktivität der alkoxy-substituierten Vertreter **81a-c** im Vergleich zu der Dibenzylaminoverbindung **81d** ab. Die niedrigere Ausbeute an **140d** ist nicht mit verminderter Reaktivität, sondern auf die höhere Ringöffnungstendenz von  $\delta$ -Valerolactonen und den damit verbundenen Substanzverlusten zurückzuführen. Der Einfluß der chiralen Substituenten auf das Diastereomerenverhältnis ist gering. Es ließ sich kein signifikanter Trend erkennen. Erstaunlicherweise verlaufen die Additionen der funktionalisierten Diazomethane trotz drastischer Reaktionsbedingungen mit ebenso hoher Stereoselektivität wie mit unsubstituierten Diazomethanen ab. Im Gegensatz zu den *Michael*-artigen Additionen von Hydrazinen oder Nitromethan werden bei der konzertierten Cycloaddition von Diazomethanen auch hohe Stereoselektivitäten bei der Generierung des stereogenen Ring-C-Atomes erzielt.

Die Konstitution der enantiomerenreinen  $\Delta^1$ -Pyrazoline konnten zweifelsfrei anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Multipletts ( $\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$ , 4.6-4.8 ppm, ABX-System) aufgeklärt werden. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum liegen die typischen  $\Delta^1$ -Pyrazolinsignale ( $\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$ ) bei 79 ppm. Im Unterschied dazu finden sich die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen vom  $\Delta^2$ -Pyrazolin **143** bei 7.2 ppm ( $\underline{\text{CH}}=\text{N}$ ).

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration wurden von den Verbindungen **140a** und **141b** Röntgenkristallstrukturanalysen angefertigt.

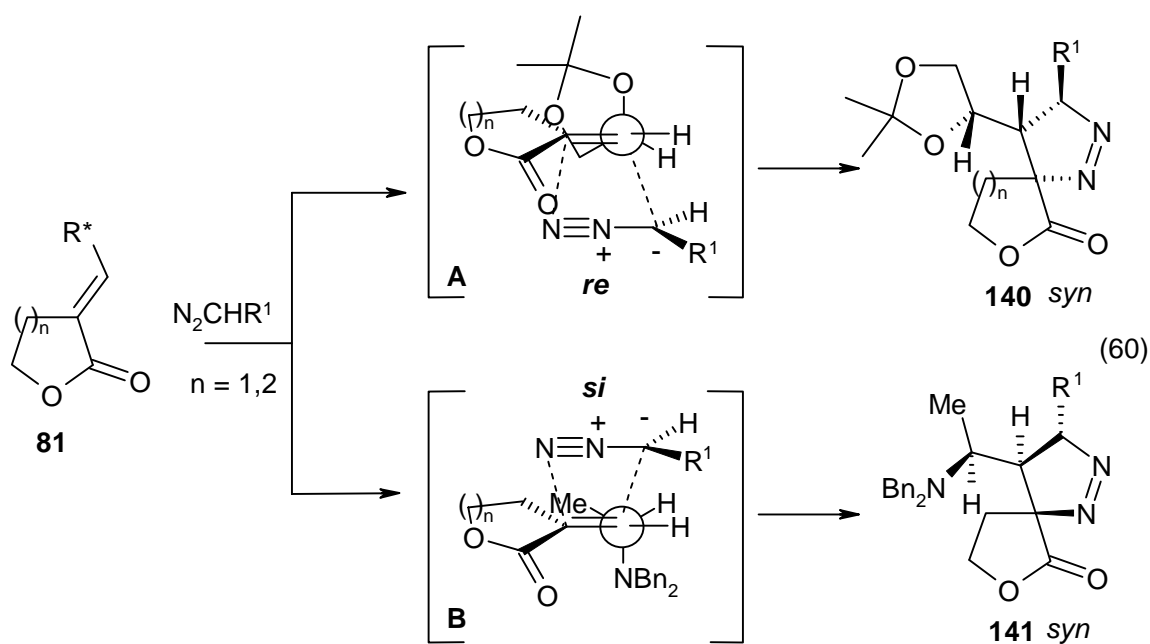


**Abbildung 16:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **140a**



**Abbildung 17:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **141b**

Wie erwartet, besitzen die jeweiligen Pyrazoline **140** und **141** unterschiedliche Konfigurationen. Während Verbindung **140a** durch *re*-Angriff von Diazomethan an der exocyclischen Doppelbindung entsteht, erfolgte die Cycloaddition zur dibenzylaminosubstituierten Verbindung **141b** *si*-seitig. In beiden Fällen werden somit wieder die *syn*-Produkte erhalten (60). Die aus den Kristallanalysen hervorgehenden Konfigurationen lassen sich über Vorzugskonformationen im jeweiligen Übergangszustand (**A** oder **B**) nach dem Houkschen *outside crowded model* und dem *antiperiplanaren Effekt* deuten (vgl. **Kap. 3.1, 4.1.1, 4.1.2**).

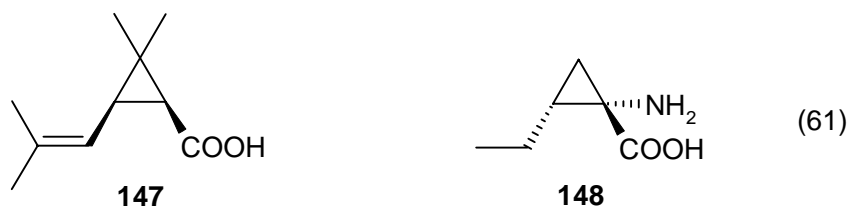


Analoge Konfigurationen sollten für die Produkte **140b**, **140c** und **140d** zutreffen. Bei **140b** existiert aufgrund des TMS-Restes ( $R^1 = \text{TMS}$ ) ein zusätzliches Asymmetriezentrum. Da generell angenommen werden kann, daß sich im Falle von substituierten Diazoalkanen im Übergangszustand der Rest  $R^1$  so orientiert, daß er dem voluminösen Rest  $R^*$  ausweicht, ist für die TMS-substituierte Verbindungen **140b** die in **140** angegebene *trans*-Konfiguration im Pyrazolinring anzunehmen (60). Aus den NMR-Spektren ließen sich allerdings keine Hinweise finden, die diese Behauptung stützen. Die Konfigurierung des chiralen Restes in der (R)-konfigurierten benzylalkoxysubstituierten Verbindung **81c** ist analog der Dibenzylaminoverbindung **81d**, so daß für die Bildung von **141a** der bevorzugte Übergangszustand **B** anzunehmen ist und sich damit die absolute Konfiguration entsprechend **141** ergibt (60).

Es wurde gezeigt, daß sich die bekannten Modellvorstellungen von *Houk* auch auf die 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazoalkanen an chirale  $\alpha$ -Alkylidenlactone übertragen lassen. Die in guten Ausbeuten und hohen Diastereomerenüberschüssen enantiomerenrein dargestellten  $\Delta^1$ -Pyrazoline bieten sich für weitere chemische Abwandlungen an. Die folgenden Anstrengungen konzentrieren sich deshalb einerseits auf Versuche zur Synthese von Cyclopropancarbon- bzw. -aminosäuren und zum anderen auf die Spaltung der N-N-Bindung.

#### 4.2.1.2 Photolytische Umwandlung der Pyrazoline

Chirale Cyclopropylgruppen bilden in einer Vielzahl natürlich vorkommender Verbindungen in Pflanzen und Mikroorganismen die grundlegende Struktureinheit [109] [110]. Bei biochemischen Vorgängen werden Cyclopropane zwischenzeitlich in primären und sekundären Metabolismen gebildet [111]. Als natürliche Vertreter von Cyclopropan-Naturstoffen seien *cis*-Chrysantemumsäure **147** und *allo*-Coronamsäure **148** genannt [112].



Carbon- bzw. Aminosäuren die eine Cyclopropaneinheit enthalten sind von besonderem Interesse. Sie werden als Inhibitoren für eine Reihe von Enzymen wie Histidin-Decarboxylasen [113], Tryptophan-Hydrolasen [114] oder Carboxypeptidasen [115] eingesetzt. Durch Reduktion der Carbonsäurefunktion besteht weiterhin die Möglichkeit, das entstehende Cyclopropylmethanol als Ersatz für den Zuckerteil in Nucleoside einzubauen [116] [117]. Dergleichen modifizierte Nucleoside verhindern die natürliche Replikation viraler DNA (Erreger von Hepatitis, Influenza oder HIV) und sind somit als Chemotherapeutika besonders attraktiv.

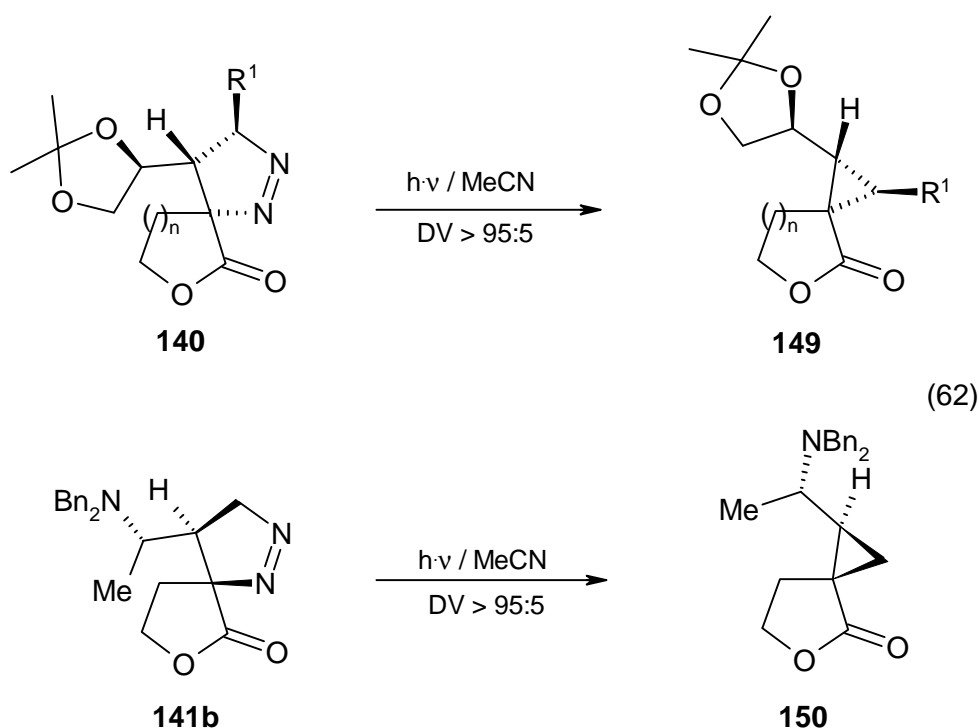
Zur Darstellung von chiralen Cyclopropanen existieren eine Vielzahl von asymmetrischen Synthesen. Neben der stereokontrollierten Addition von Diazomethan an Olefine und der sich anschließenden Zersetzung von Pyrazolinen, sind Cyclopropanierungen mit Schwefel- und Phosphoryliden bekannt [118]. In anderen Publikationen werden *Simmons-Smith*- (Zink-Carbenoid-Methode) [112] und Rhodium(II)acetat katalysierte [121] Cyclopropanierungen beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit soll ein Zugang zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -Spirocyclopropyllactonen aus den erhaltenen Spirocyclopyrazolinen **140** und **141** (s. **Kap. 4.2.1.1**) erarbeitet werden. Aus der Literatur sind drei allgemeine Methoden zur  $N_2$ -Extrusion aus Pyrazolinen bekannt. So werden Metallsalze (z.B.  $CuCl$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Ce(NH_4)_4NO_3)_6$ ) [118] eingesetzt oder thermische [119] bzw. photolytische Verfahren angewendet. Da im Arbeitskreis bereits von *Bartels* Erfahrungen zur photolytischen Spaltung von Pyrazolinen [120] existieren und zu Beginn unserer Arbeiten an diesem Thema *Jimenez* [122] und *Diaz* [123] über erfolgreiche photolytische  $N_2$ -Extrusionen an



enantiomerenreinen Pyrazolinen berichteten, lag es nahe, sich ebenfalls für diese Vorgehensweise zu entscheiden. Wie aus Vorversuchen ersichtlich wurde, ist zudem der thermische Weg an diesen Systemen nicht geeignet (s. **Kap. 4.2.1.1**).

Für die UV-Bestrahlung (325 nm) wurden die Pyrazoline **140a**, **140d**, **141b** enantiomerenrein und Pyrazolin **140b** als Diastereomerengemisch eingesetzt. Die entsprechenden  $\alpha$ -Spirocyclopropyllactone **149** (s. **Tabelle 8**) konnten nach kurzer Bestrahlungsdauer in hohen Ausbeuten erhalten werden. Einzig die Dibenzylaminoverbindung **150** war nur in geringen Ausbeuten zu isolieren, was möglicherweise auf Debenzylierungsprozesse zurückzuführen ist. Bei der chromatographischen Verfolgung der Reaktionen wurden allerdings keine weiteren Nebenprodukte registriert. In Übereinstimmung mit Literaturergebnissen bei der  $N_2$ -Extrusion verschiedener enantiomerenreiner Pyrazoline [120] [122] [123] fiel bei der Umsetzung nur ein einziges Stereoisomer an. Das Diastereomerenverhältnis der TMS-Cyclopropylverbindung **149b** entspricht dem des eingesetzten Pyrazolins **140b**. Bemerkenswerterweise lassen sich die Diastereomere der TMS-Cyclopropylverbindung **149b** im Gegensatz zu der Pyrazolinvorstufe **140b** flashchromatographisch trennen.

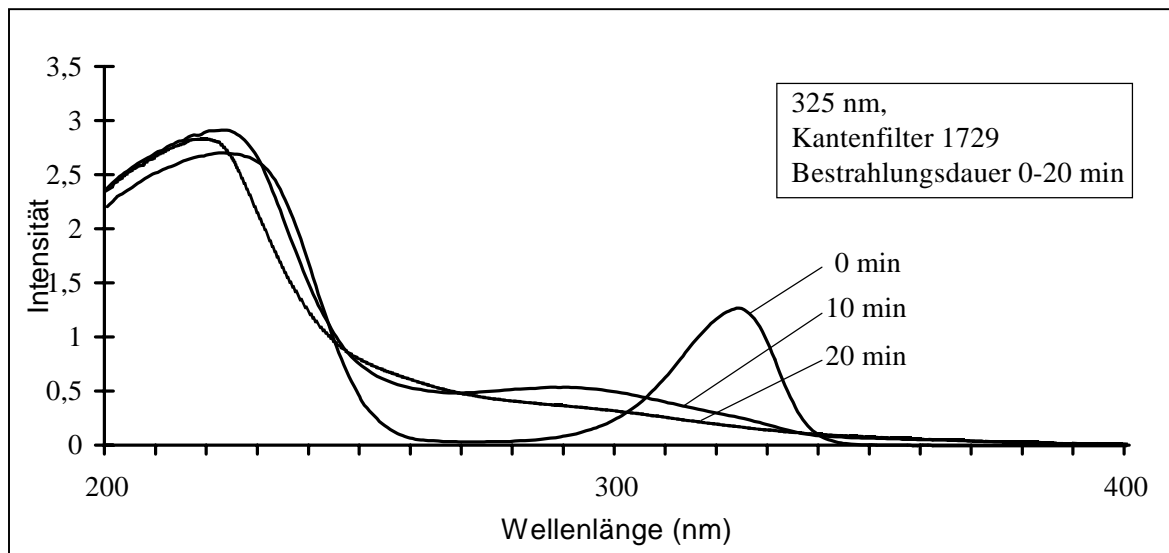


**Tabelle 8:** Photochemische N<sub>2</sub>-Extrusion der Pyrazoline **140**, **141b** zu den Spirocyclopropyllactonen **149** und **150**

Produkte	n	R <sub>1</sub>	Zeit / Temp. (°C) / Lsgm.	DV	Ausbeute
<b>149a</b>	1	H	1h / 20 / MeCN	> 95:5	95 %
<b>149b</b>	1	TMS	2h / 20 / MeCN	88:12 <sup>1)</sup>	68 %
<b>149c</b>	2	H	2h / 20 / MeCN	> 95:5	89 %
<b>150</b>	1	H	1,3h / 20 / MeCN	> 95:5	43 %

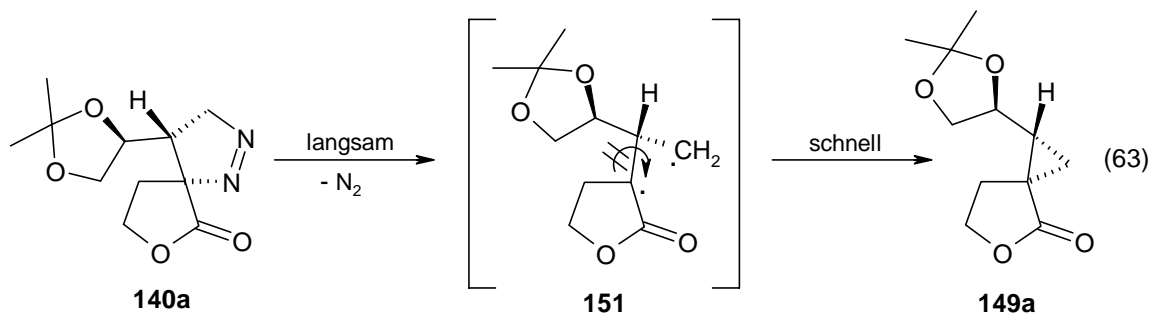
<sup>1)</sup> Verhältnisse <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch bestimmt

**Abbildung 18** zeigt die zeitliche Veränderung des UV-VIS-Spektrums von Verbindung **140a** während fortschreitender Bestrahlungsdauer über einen Zeitraum von 20 min. Die Absorptionsbande des Pyrazolins bei 325 nm nimmt bereits nach 10 min Bestrahlungsdauer stark ab. Gleichzeitig erhöht sich die Bande im kurzwelligeren Bereich. Das deutet auf einen einheitlichen Reaktionsablauf hin, bei dem keine stabilen Zwischenprodukte gebildet werden.

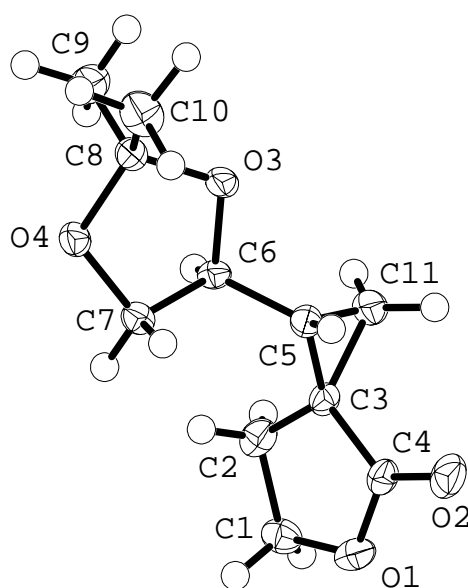


**Abbildung 18:** UV-Bestrahlungsdiagramm von Verbindung **140b**

In der Literatur [121] [124] wurde für die photochemische  $N_2$ -Extrusion ein 2-stufiger Mechanismus favorisiert. Man nimmt an, daß der Stickstoff im ersten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt konzertiert radikalisch abgespalten wird. Die Rekombination des zwischenzeitlich entstehenden Biradikal in unserem Falle (**151**) erfolgt schneller als die Rotation um die C-C-Einfachbindung. Damit bleibt die Konfiguration der stereogenen Zentren im Molekül erhalten. Im Schema (63) ist der Mechanismus am Beispiel von Verbindung **140a** gezeigt.



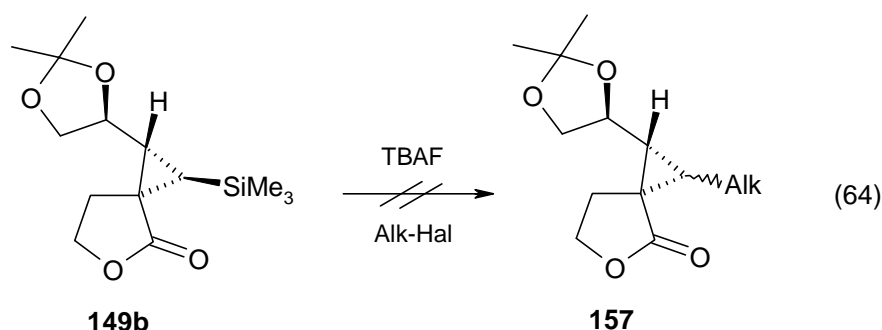
Exemplarisch wurde zum Beweis für die sich aus den mechanistischen Aspekten ergebenden Konfigurationen der Produkte **149** von Verbindung **149a** eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt.



**Abbildung 19:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **149a**

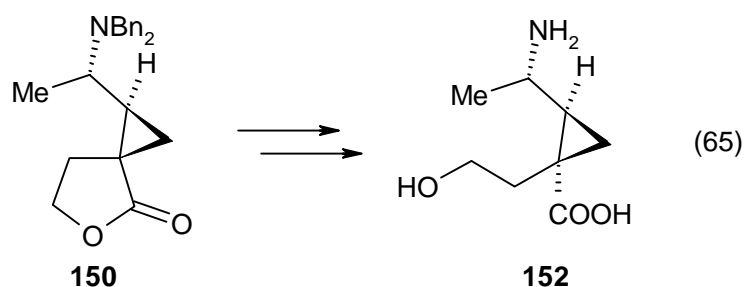
Die Konstitutionen der unsubstituierten Cyclopropyllactone **149a,c**, **150** ergeben für den Spirokohlenstoff ein charakteristisches  $^{13}\text{C}$ -Signal bei ca. 24 ppm. Die typischen  $\text{CH}_2$ -Cyclopropylverschiebungen treten im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum bei 18-22 ppm auf. Die zugehörigen  $^1\text{H}$ -Signale spiegeln sich in für dieses ABX-System typischen Aufspaltungen im Bereich 0.7-1.0 und 1.3-1.5 ppm wieder. Für das TMS-substituierte Cyclopropan **149b** wurde aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Kopplungskonstanten eine *trans*-Konfiguration der Substituenten am Ring ermittelt.

TMS-Cyclopropan **149b** sollte zudem ein geeignetes Intermediat zur weiteren Variation des Cyclopropylrestes sein. Dahingehende Versuche zur Umsetzung mit wasserfreiem Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) und verschiedenen Alkylhalogeniden blieben allerdings erfolglos.



Es wurde ausschließlich das Edukt **149b** zurückgewonnen. Damit bestätigt sich, daß sich Cyclopropylanionen schwieriger bilden als nichtgespannte Anionen.

Mit der erfolgreichen Synthese von Verbindung **150** ist ein neuer Zugang zu einem geschützten Vertreter der enantiomerenreinen  $\alpha$ -Hydroxyalkyl- $\gamma$ -cyclopropylaminosäure **152** gelungen.



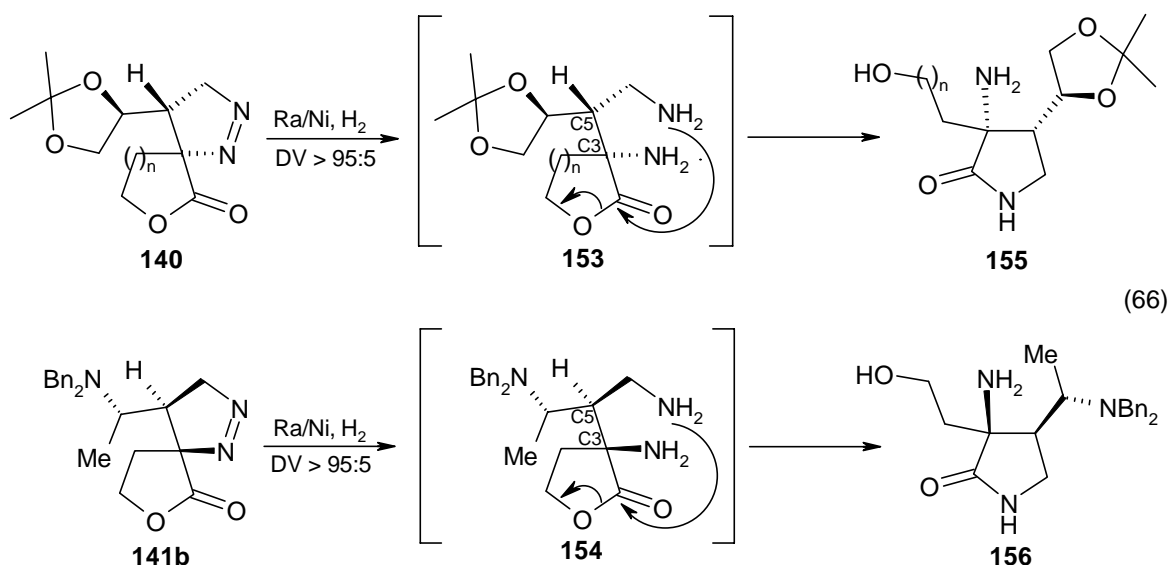
Cyclopropylaminosäuren mit diesem Substitutionsmuster sind bisher unbekannt. Das Aminoalkylcyclopropancarbonsäurederivat **150** bietet sich aufgrund seiner Funktionalitäten für weitere interessante Folgereaktionen an.

#### 4.2.1.3 Reduktive Spaltung und Ringtransformation der Pyrazoline

Das Ziel der weiteren Untersuchungen war es, durch die Spaltung der N-N-Bindung an den synthetisierten Pyrazolinen **140** und **141** einen Zugang zu enantiomerenreinen  $\alpha,\gamma$ -Diaminosäuren zu schaffen. Die angestrebten Zielprodukte **153** und **154** sind neuartige niedrige Homologe des Lysins bzw. des Ornithins. Diese Verbindungsklasse ist, neben ihrer bekannten antibiotischen Wirksamkeit [125][126], ein wichtiger Baustein in antiviralen Nucleosiden [127]. Des weiteren werden  $\alpha,\gamma$ -Diaminosäuren als Precursor für Cystein Proteasen eingesetzt [128] und sind wichtige Synthons bei der Synthese von Dipeptidbioisosteren [133]. Außerdem vermögen sie in biologischen Systemen Eisenionen zu komplexieren, eine Eigenschaft die  $\alpha,\gamma$ -Diaminosäuren als chirale Liganden für Metallkomplexe wirksam erscheinen läßt [129]. Jedoch sind die meisten dieser Verbindungen nur in aufwendigen *Multistep*-Synthesen zugänglich [118].

Nach Literaturangaben eignen sich als Reagenzien für die reduktive N-N-Bindungsspaltung  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{Na/NH}_3$ ,  $\text{Pt/H}_2$ /Eisessig und Raney-Nickel/ $\text{H}_2$  [127][130]. Die ersten erfolgreichen Spaltungsversuche an racemischen  $\Delta^1$ -Pyrazoline gelangen *Carter* et al. bereits im Jahre 1949 unter Raney-Nickel-Katalyse (240 atm, 70 - 115° C) [125]. In neueren Arbeiten werden auch hydrogenolytische N-N-Spaltungen an enantiomerenreinen Pyrazolinen beschrieben [127] [131]. Wenn sich in  $\alpha$ -Stellung am Pyrazolinring eine Estergruppierung befindet, cyclisieren die entstehenden Diamine spontan zu den korrespondierenden  $\gamma$ -Butyrolactamen [131] [132].

Die reduktive N-N-Spaltung der enantiomerenreinen Spiro- $\Delta^1$ -pyrazoline gelang mit frisch hergestelltem, leicht basischem Raney-Nickel in einer Wasserstoffatmosphäre von 50 atm Druck bei 50 °C. Anstelle der  $\alpha,\gamma$ -Diaminosäuren **153** bzw. **154** wurden durch nachfolgende Ring-Ketten-Transformation unter nucleophilen Angriff der  $\gamma$ -Aminogruppe an das Lactoncarbonyl-C-Atom die 3-Amino-3-hydroxyalkyl-2-pyrrolidinone **155** und **156** in befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten erhalten (s. **Tabelle 9**). Selbst unter den relativ drastischen Reaktionsbedingungen wurden keine Debenzylierungsprozesse an Verbindung **156** festgestellt. Epimerisierungen wurden nicht beobachtet. Somit sind die Produkte **155** und **156** enantiomerenrein.



Die Konstitution der 2-Pyrrolidinone **155**, **156** wurde mittels NMR-Spektroskopie eindeutig aufgeklärt. Charakteristisch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sind die Amid-NH-Signale bei 6.6-7.6 ppm. Ein anderes Kriterium für die Ringtransformation sind die Verschiebungen der  $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe in der Hydroxyalkylseitenkette. Hier sind die Signale bei ca. 3.5-3.8 ppm, wogegen sie in den Pyrazolinen **140** und **141** bei ca. 4.3 ppm liegen. Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sprechen die  $\text{C-NH}_2$ -Verschiebungen bei 59 ppm für die angegebene Struktur bei **155** bzw. **156**.

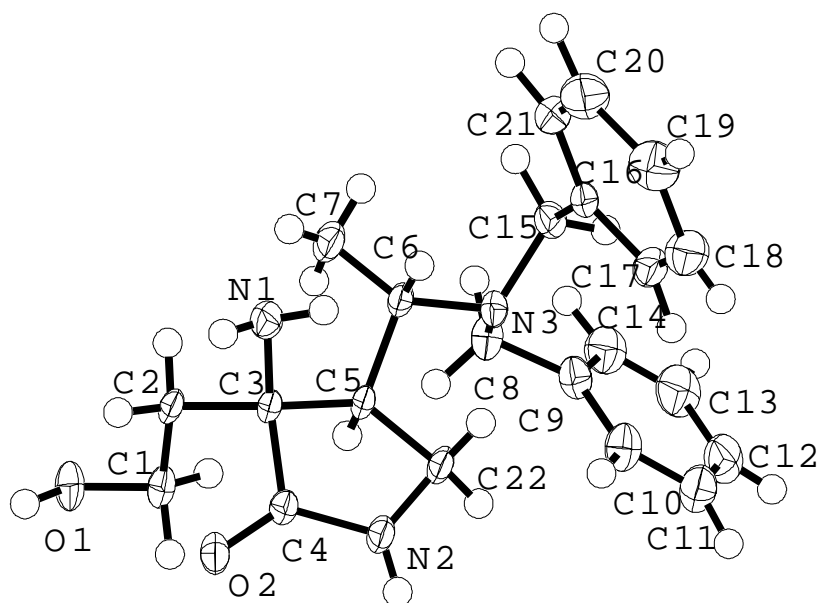
**Tabelle 9:** Hydrogenolytische N-N-Bindungsspaltung der Pyrazoline **140**, **141b** zu den Hydroxyalkylpyrrolidinonen **155** und **156**

Produkte	n	Zeit / Temp. (°C) / Druck (atm)	DV <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>155a</b>	1	30h / 50 / 50	> 95:5	93 %
<b>155b</b>	2	20h / 50 / 50	> 95:5	44 %
<b>156</b>	1	20h / 50 / 50	> 95:5	85 %

<sup>1)</sup> Verhältnisse  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte exemplarisch an Verbindung **156** durch Röntgenkristallstrukturanalyse. Ein Vergleich der Röntgenanalyse von Verbindung **156** (Abbildung 20) mit der des Eduktpyrazolidins **141b** (Abbildung 17) verdeutlicht, daß die N-N-

Spaltung und die anschließende Ringtransformation wie erwartet unter Erhaltung der absoluten Konfiguration abgelaufen ist.



**Abbildung 20:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **156**

Diese Konfigurationsstabilität auch unter basischen Bedingungen und hohen Temperaturen im Vergleich zur Racemisierungsanfälligkeit biogener Aminosäuren ist im Vorhandensein des quarternären C-Atom begründet, was eine Enolisierung an dieser Position unmöglich macht. Da die Stereochemie am C3 von **140** bekannt ist (s. **Abbildung 16**) und sich bei der Reaktion nicht verändert, kann den Verbindungen **155** eine *trans*-Anordnung der Aminogruppe zum chiralen Rest und damit die Konfiguration (3R), (4S) zugeordnet werden.

## 4.2.2 Ringtransformationen über Epoxidierung

### 4.2.2.1 Epoxidierung der C-C-Doppelbindung

Optisch aktive Epoxyverbindungen sind seit Jahren vielseitig einsetzbare Bausteine zum stereo- und regioselektiven Aufbau neuer Produkte [135]. So gelingt ausgehend von Epoxiden in wenigen Reaktionsschritten die Synthese des bereits erwähnten (s. **Kap. 4.1.3**, Verbindung **126**) Pharmakons Dilthiazem® [136] oder der in der Krebstherapie wichtigen Taxol™-Seitenkette [137]. Bedeutsam ist für diese Synthesen die Tatsache, daß meist keine weiteren chiralen Reagenzien oder Enzyme erforderlich sind und sie somit kostengünstig im Industriemaßstab durchführbar sind.

Das Prinzip dieser Synthesen beruht auf der stereoselektiven Überführung von  $sp^2$ - in  $sp^3$ -Zentren durch Epoxidierung aus definiert konfigurierten Alkenen. Diese, mit „Sollbruchstellen“ ausgestatteten Oxirane, werden nachfolgend im Ring meist unter Inversion der Konfiguration gespalten und erlauben so den Aufbau definierter konfigurierter  $sp^3$ -Zentren. Die vorhandene Ringspannung ermöglicht eine Vielzahl von nucleophilen und elektrophilen Ringöffnungsreaktionen. Meist lassen sie sich in ihrer Regioselektivität steuern [100].

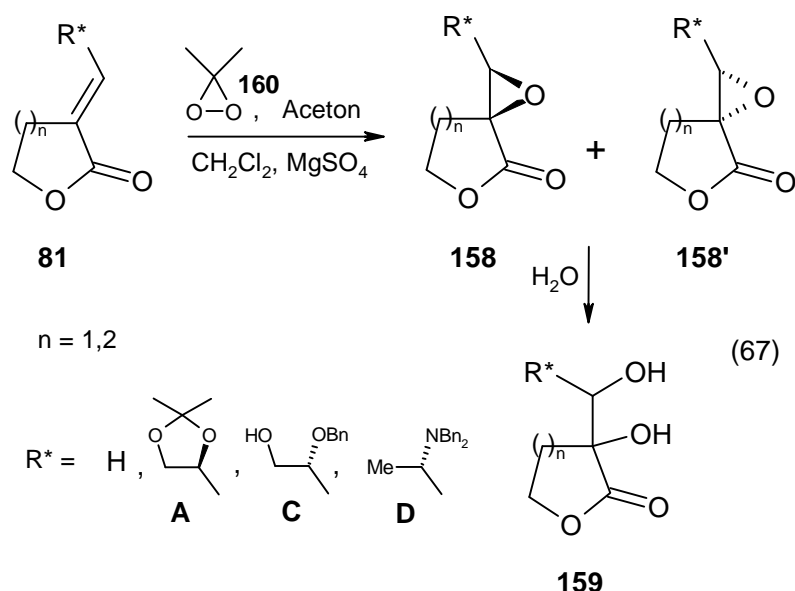
Ziel eigener Arbeiten ist es, eine Synthesestrategie zur stereoselektiven Epoxidierung der  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81** zu entwickeln. Die Überlegungen konzentrierten sich darauf, mit den möglichen Spiroepoxylactonen reaktivere Ausgangssysteme als mit den  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** zu erhalten, mit denen selektive Ringtransformationen auch mit anderen N-Binucleophilen als Hydrazinen möglich sind. Weiterhin wurden bei Umsetzungen der Epoxide mit S-Nucleophilen höhere Stereoselektivitäten als an den  $\alpha$ -Alkylidensystemen **81** (s. **Kap. 4.1.3**) erhofft. Die Synthesen sollten hierbei nach praktisch nutzbaren Eigenschaften der Reaktionsprodukte (z.B. biologisch aktive Substanzen) ausgewählt werden.

Oxiran **158f** ist bereits aus der Literatur bekannt. *Murray* et al. epoxidierten **81f** mittels MCPBA in 22 % Ausbeute [67]. Diese Epoxidierungsmethode führte allerdings bei den  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81a-e** zu keiner Reaktion. Damit war sie für den Einsatz an unseren Systemen ungeeignet.

Die Überführung der  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81f**, **81a**, und **81e** in die Spirooxiranlactonverbindungen **158** gelang in befriedigenden Ausbeuten (67) durch Umsetzung mit Dimethyldioxiran **160** [138] [139]. Als ein besonders kräftiges und selektives Epoxydierungsreagenz wurde Dimethyldioxiran **160** bereits mehrfach erfolgreich zur schonenden Oxidation von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren, Estern und Ketonen eingesetzt [140] [141] [142]. Bei den Umsetzungen der  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81** waren hohe Überschüsse an Dimethyldioxiran **160** vonnöten. Dibenzylamino- **81d** und der Benzyloxyvertreter **81c** zeigten unter diesen Bedingungen keine Reaktionen (Edukte wurde



zurückisoliert, s. **Tabelle 10**). Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Rohspektrum der Spirooxiranlactone **158** waren zusätzlich kleine, nach tieferem Feld verschobene Signale vorhanden, die auf die Hydrolyseprodukte **159** schließen lassen. Substanzverluste bei der Aufarbeitung durch Hydrolyse kann zudem eine Ursache für die nur befriedigenden Ausbeuten der Zielprodukte **158** sein.



**Tabelle 10:** Epoxidierungsprodukte **158** der  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81** mit Dimethyldioxiran **160**

Produkte	n	R*	Zeit / Temp (°C) / eq. 160	(158:158') <sup>1)</sup>	Ausbeute
<b>158a</b>	1	A	48 h / -20 - 20 / 20	56:44	67 %
<b>158c</b>	1	C	- „ -	-	0 %
<b>158d</b>	1	D	- „ -	-	0 %
<b>158e</b>	2	A	24 h / -20 - 20 / 10	61:39	64 %
<b>158f</b>	1	H	18 h / -20 - 20 / 10	1:1	72 %

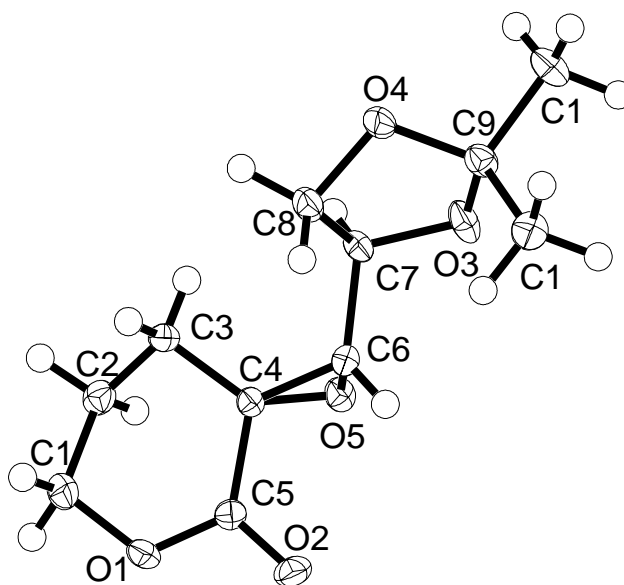
<sup>1)</sup> Verhältnisse bestimmt aus den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Rohprodukte

Die Stereoselektivität der Reaktion ist gering, wobei sich die diastereomeren Spirooxiranlactone **158a,e** sich aber problemlos durch Flashchromatographie voneinander trennen ließen.

Die Konstitution der Produkte **158a,e** wird durch die für akzeptorsubstituierte Oxirane typischen

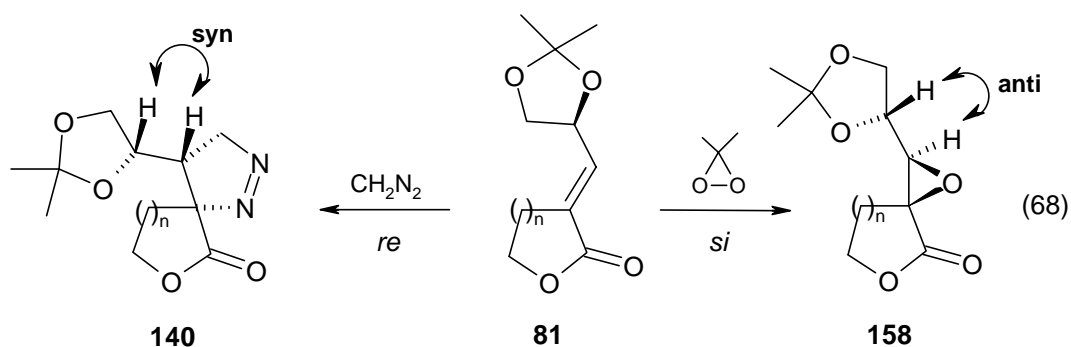
Ringkohlenstoff-Signale bei 56-58 ppm ( $C_q$ -O-CH)) und bei 60-63 ppm ( $C_q$ -O- $\underline{C}H$ ) bewiesen. Im  $^1H$ -NMR-Spektrum zeigt sich ein typisches Duplett für ( $C_q$ -O- $\underline{C}H$ ) bei ca 3.2 ppm. Die NMR-Verschiebungen von **158f** sind identisch mit den in der Literatur [67] angegebenen.

Die Konfiguration der Verbindungen **158** wurden exemplarisch durch Röntgenkristallstrukturanalyse (**Abbildung 21**) des Minderisomers **158'e** bestimmt.

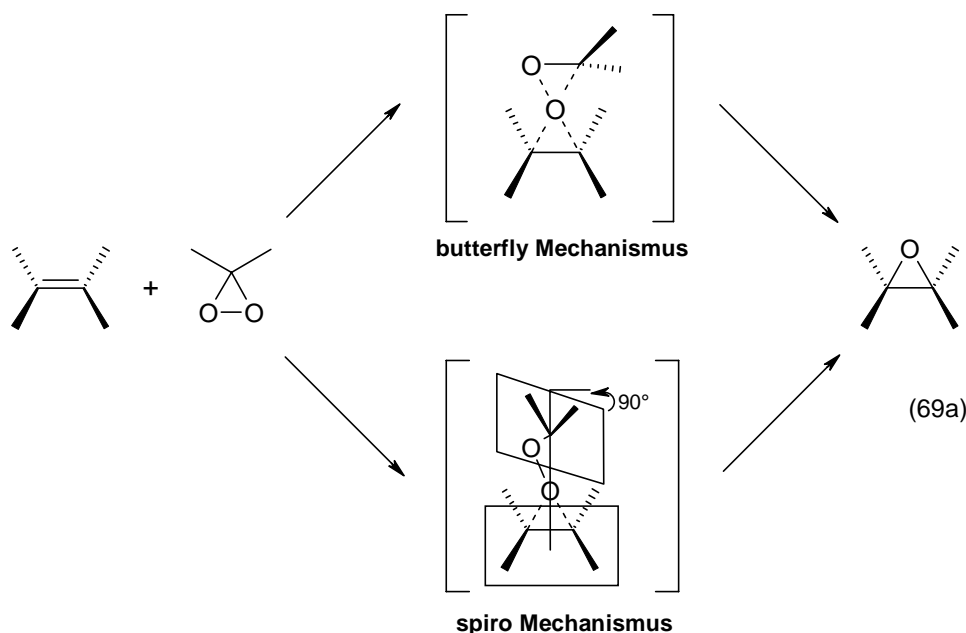


**Abbildung 21:** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **158'e**

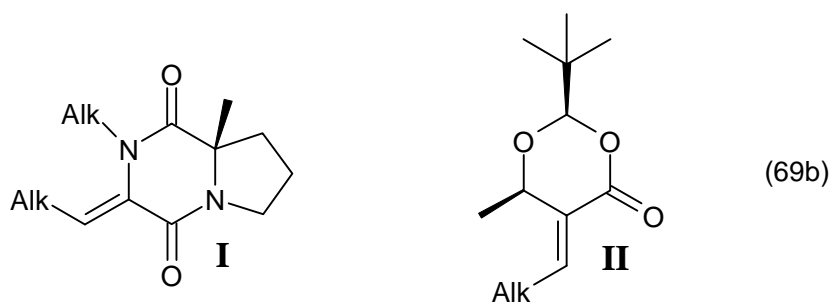
Bezogen auf die Hauptisomere **158a,e** zeigt diese Kristallanalyse, daß die Epoxidierung der C-C-Doppelbindung von **81a,e** bevorzugt von *si*-stattgefunden haben muß. Im Vergleich zur Cycloaddition von Diazomethanen an  $\alpha$ -Alkylidenlactone (vgl. **Kap. 4.2.1**) erfolgt der Angriff hier bevorzugt genau von der entgegengesetzten Seite (68). Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß es beim Mechanismus der Epoxidierung Faktoren gibt, die der Anwendung des *Houk*'schen Modells des *antiperiplanaren Effekts* entgegenstehen.



Epoxidierungen mit Dimethyldioxiran wurden über einen spiro- oder einen butterfly-artigen Übergangszustand interpretiert (69a). Während beim spiro-Übergangszustand beide Dreiringebenen senkrecht zueinander stehen, greift das Olefin das Dioxiran entlang der gedachten Verlängerung der O-O-Bindung des Dioxirans an [143] [144].



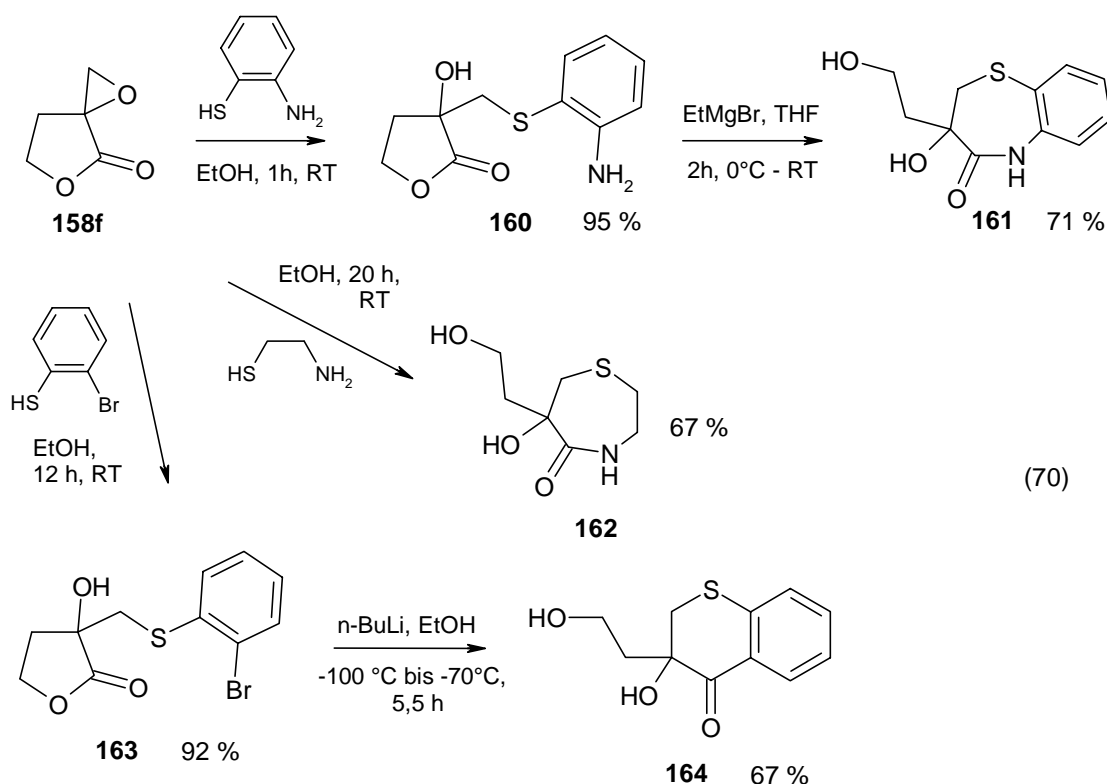
Aus abinitio-Modellrechnungen von *Herges* und *Joyce* [144] am System Ethen/Oxiran geht hervor, daß der *spiro*-Übergangszustand energetisch bevorzugt ist. Weiterhin konnte in diesen Arbeiten durch semiempirische Berechnungen aller theoretisch möglichen Übergangszustände an den Systemen „Ylidendiketopiperazin **I** / Diazomethan / Dimethyldioxiran“ sowie „Ylidenoxanone **II** / Diazomethan / Dimethyldioxiran“ gezeigt werden (69b), daß die energieärmeren Übergangszustände den konfigurierten Produkten entsprechen, die auch tatsächlich bevorzugt gebildet werden (kinetische Kontrolle). Diese Ergebnisse werden durch die bei eigenen Untersuchungen experimentell (68) gefundenen entgegengesetzten Seitendifferenzierungen bei der Cycloaddition von Diazomethan und der Epoxidierung bestätigt [140].



### 4.2.2.2 Ringtransformationen an Oxiranlactonverbindungen

#### 4.2.2.2.1 Reaktionen mit $\alpha$ -Mercapto- $\beta$ -amino- bzw $\alpha$ -Mercapto- $\beta$ -bromverbindungen

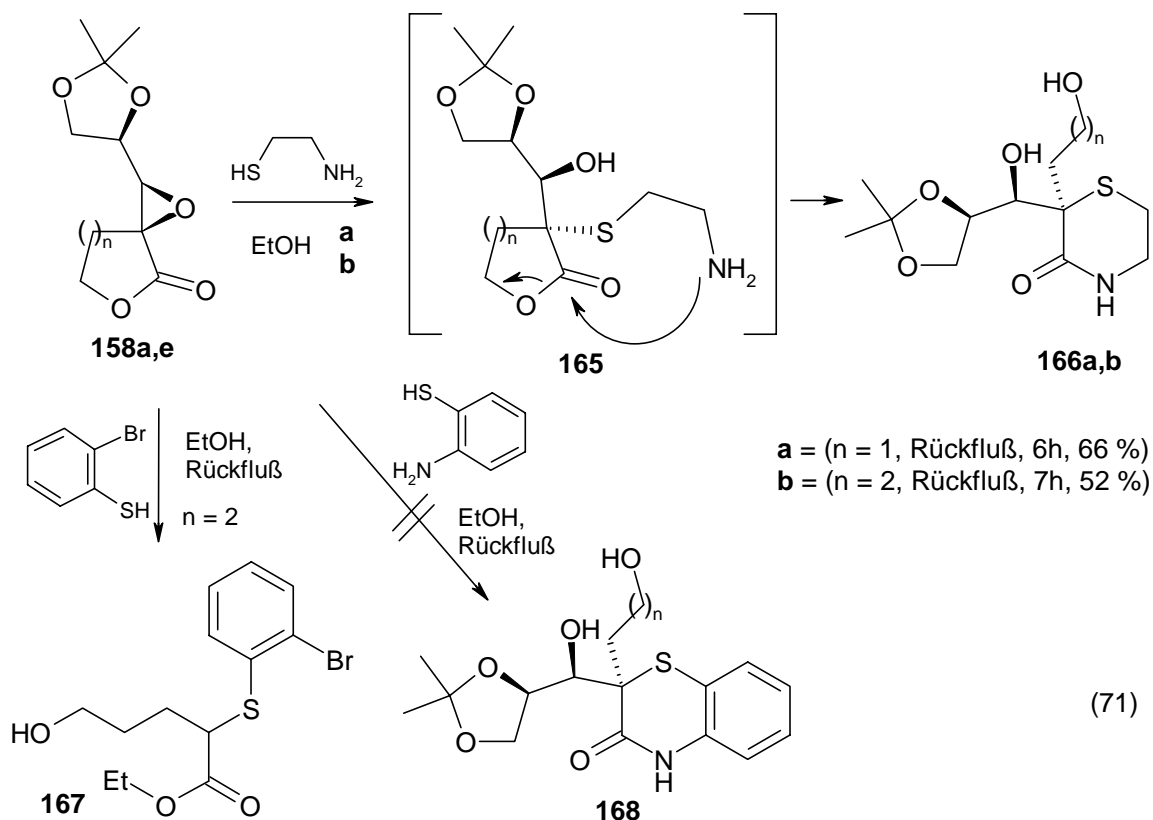
Es wurde zunächst die racemische Spirooxiranlactonverbindung **158f** mit o-Aminothiophenol bei Raumtemperatur umgesetzt. Der Primärangriff erfolgt durch die Mercaptogruppe an der  $\beta$ -Position des Epoxides unter Bildung von **160**. Als Lösungsmittel für diese Reaktion ist wasserfreies Ethanol am besten geeignet. Die Ringtransformation von **160** zum Benzothiazepin-4(5*H*)-on **161** wurde im Folgeschritt durch einen Überschuß Ethylmagnesiumbromid in THF (vgl. **Kap. 4.1.3**) erreicht. Cysteamin reagierte mit **158f** auf direktem Wege zum Transformationsprodukt 1,4-Thiazepan-5-on **162**. Die stärkere Nucleophilie der Aminoalkylgruppe und die damit verbundene größere Tendenz zur Amidbildung, sind als mögliche Ursachen für die leichtere Ringtransformation zu sehen. Die starke Reaktivität von Mercaptoverbindungen gegenüber der Oxiranverbindung **158f** zeigte sich auch bei der Addition von o-Bromthiophenol zu Verbindung **163**.



Unter Lithium-Halogen austausch-Bedingungen [145] [146] gelang die Transformation zum bisher unbekannten 2-Hydroxy-2-hydroxyethyl-thiochromen-4-on **164**.

Die enantiomerenreinen Oxiranlactone **158a** und **158e** reagierten erfolgreich mit Cysteamin überraschenderweise nicht zum Thiazepinonring sondern zu 1,4-Thiomorpholinon **166a** und **166b**.

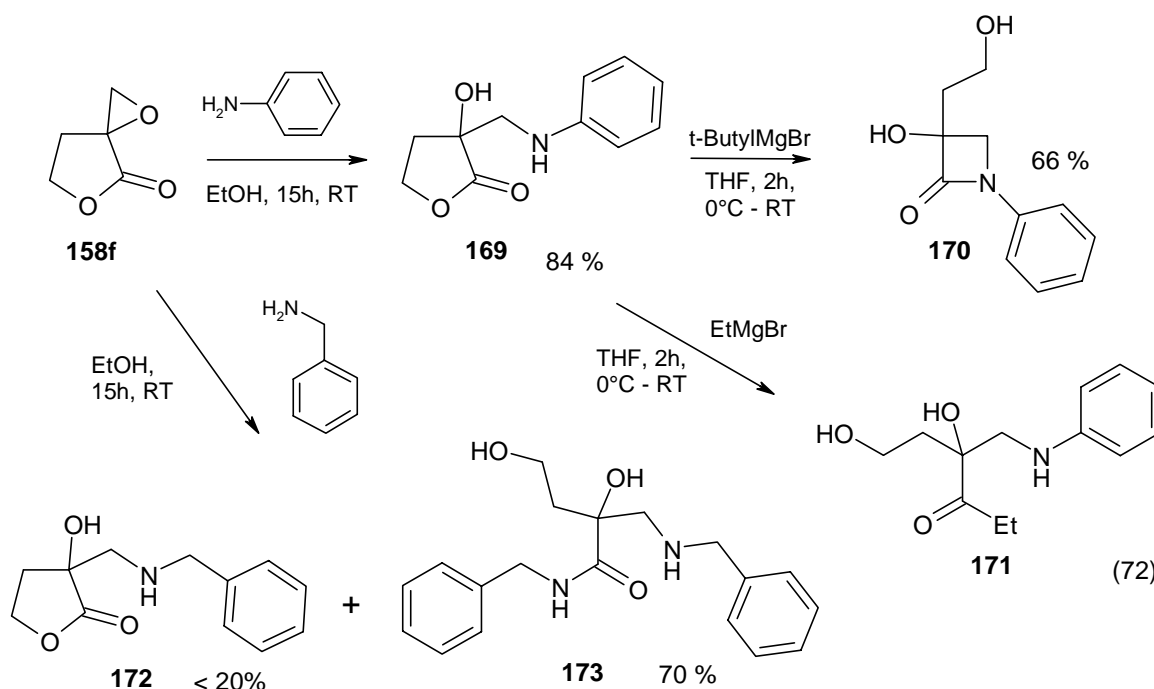
Die unerwartete ausschließliche Bildung der **166** läßt sich auf sterische Einflüsse zurückführen. Die sterische Belastung der  $\alpha$ -Position ist geringer als die vom großen Dioxolanring beeinflusste  $\beta$ -Position. Die Reaktion mit o-Aminothiophenol war nicht erfolgreich und ergab nur Zersetzungsprodukte. Ebenso unbefriedigend sind die Ergebnisse bei der Bromthiophenoladdition, wobei ausschließlich das umgeesterte Retroaldolprodukt **167** isoliert werden konnte.



Die Struktur der Produkte wurde mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie eindeutig aufgeklärt. Als Beweis für die Ringtransformation zu **161**, **162** und **166** dienten im  $^1\text{H}$ -Spektrum die NH-Amidsignale zwischen 6-10 ppm. Des weiteren waren die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der  $\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$ -Signale (62 ppm-ringtransformiert) und  $\underline{\text{CH}}_2\text{-O-C=O}$  (66-68 ppm-Additionsprodukte) eindeutige Unterscheidungsmerkmale. Die Aufklärung der Regiochemie erfolgte mittels der quarternären Kohlenstoffsignale im Heterocyclus. Hier ermöglicht ein signifikanter Unterschied der Verschiebungen zwischen 7-Ring (70-80 ppm) und 6-Ring (50-60 ppm) die genaue Zuordnung. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Spektren mit simulierten Ergebnissen mittels ACD- $^{13}\text{C}$ -NMR-Software 3.5<sup>®</sup> und mit Spektren aus der Literatur [147] bekannter Substanzen der gleichen Heterocyclenklasse. Den Verbindungen **166a,b** kann wegen Inversion bei der Oxiranöffnung die absolute Konfiguration R zugeordnet werden.

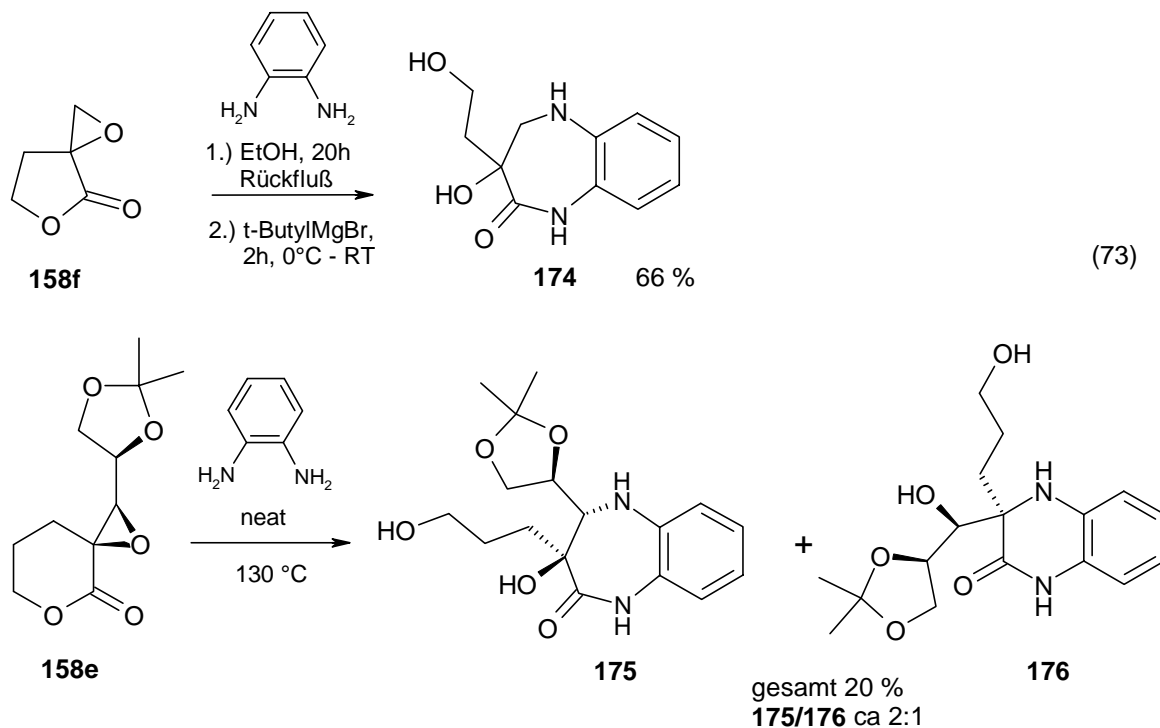
#### 4.2.2.2.2 Reaktionen mit aromatischen Aminen

Die Untersuchungen am Oxiranlacton **158f** führten bei Reaktionen mit Benzylamin stets zu einem Gemisch aus  $\beta$ -Additionsprodukt **172** und dibenzylierter Verbindung **173**. Die selektive Monoaddition eines N-Nucleophils gelang erst durch den Einsatz von Anilin, das wegen seiner geringeren Nucleophilie keine konkurrierende Amidbildung begünstigt. Als Reaktionsmedium war wasserfreies Ethanol das geeignete Mittel. Die folgende Ringtransformation mittels t-Butylmagnesiumbromid/THF führte zum neuartigen 1-Phenyl-2-acetidinon **170**. Ursprüngliche Versuche, die Cyclisierung mit bisher verwendeten Ethylmagnesiumbromid/THF zu erreichen, scheiterten und ergaben ausschließlich das 1,2-Additionsprodukt **171**. Literaturbekannt sind derartige  $\beta$ -Lactambildungen bisher nur an  $\beta$ -Aminoestern aber nicht an Lactonen [168].



Als N,N-Binucleophil konnte o-Phenylendiamin erfolgreich mit dem Oxiranlacton **158f** umgesetzt werden. In einem „Eintopfverfahren“ unter Rückfluß/Ethanol-Bedingungen und anschließender Behandlung des eingegangenen Rohproduktes mit t-Butylmagnesiumbromid/THF wurde in guten Ausbeuten das 1,5-Benzodiazepin-2-on **174** erhalten. Versuche, eine Umsetzung der enantiomerenreinen Oxiranlactonverbindungen **158a** und **158e** mit o-Phenylendiamin unter Rückflußbedingungen durchzuführen, scheiterten. Die Umsetzungen dieser Oxirane mit Anilin oder Benzylamin gelangen ebenfalls nicht. Die Tatsache, daß bei diesen Versuchen keine Zersetzungserscheinungen zu beobachten sind, ermutigte zur Anwendung drastischerer

Reaktionsbedingungen. Deshalb wurden die Reaktionen ohne Lösungsmittel („neat“) bei 130-140 °C durchgeführt. Die NMR-Analyse des aufgearbeiteten Rohproduktes von Phenylendiamin mit Oxiran **158e** ergab, daß sich nur in geringen Ausbeuten (20 %) eine Produktmischung (2:1) aus Benzothiazepin-2-on **175** und 2-(1*H*)-Quinoxalinon **176** gebildet hat, die sich chromatographisch nicht trennen ließ.



Die Strukturaufklärung der Verbindungen **169** - **176** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $\beta$ -Lactam **170** ist das tieffeldverschobene  $\text{C}_\alpha\text{-OH}$ -Signal bei 84 ppm und die  $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Verschiebung bei 58 ppm ein eindeutiges Kriterium für die Ringtransformation.

Die Ringtransformationen der Oxirane **158** mit S- und N-Binucleophilen zeichnen sich dadurch aus, daß sich aus einem Eduktsystem über wenig Syntheseschritte ein Zugang zu einer Vielzahl von Heterocyclenklassen gelingt. Alle Produkte sind unbekannt und stellen interessante neuartig substituierte Vertreter ihrer Stoffklassen dar. So wurden  $\alpha$ -disubstituierte  $\beta$ -Lactame bisher ausschließlich über thermische  $[4\pi + 2\pi]$ -Cycloaddition [148] oder mittels Estercyclisierung von N-Cyanomethylamin [149] hergestellt. Die Synthese von  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -lactamen wie **170** gelang erstmalig. Literaturrecherchen zufolge sind 2-substituierte 4-Thiochromenone analog **164** bisher völlig unbekannt. Die synthetisierten schwefelhaltigen Heterocyclen sind interessante Analoga von pharmakologischen bedeutsamen Verbindungen [170].

### 4.3 Ringtransformationen über 1,4-Addition von Organokupferverbindungen und Halolactonisierung

#### 4.3.1 1,4-Additionen von ungesättigten Organokupferverbindungen

Cupratadditionen an die C-C-Doppelbindung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen besitzen eine erhebliche Anwendungsbreite, wobei konjugierten Additionen an chiralen Substraten eine besondere Bedeutung zukommt.

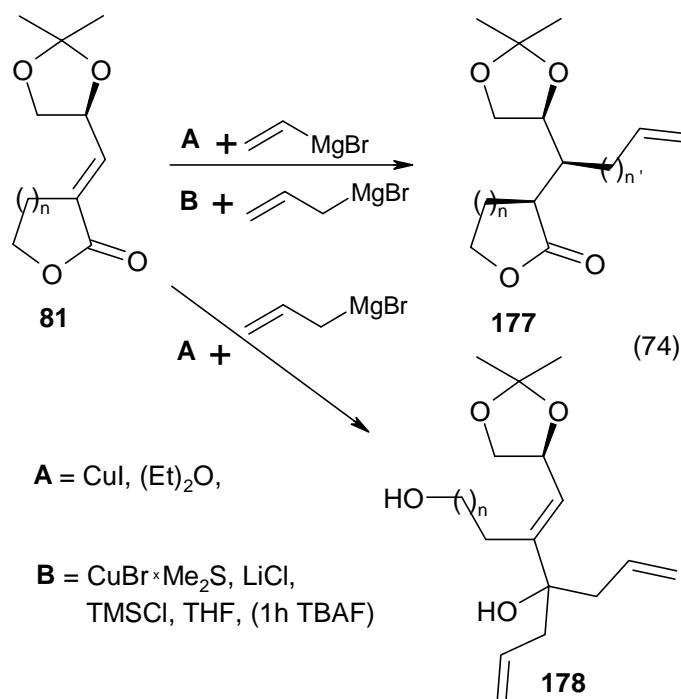
Im Rahmen dieser Arbeit sollten Allyl- bzw. Vinylgruppen selektiv unter 1,4-Addition in  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81** eingeführt werden. Hierbei ist der Einfluß des chiralen Restes und der Größe des Lactonringes zu untersuchen. In anschließenden Untersuchungen ist zu prüfen, inwieweit sich die 1,4-Addukte als Ringtransformationsvorstufen für Halolactonisierungen eignen.

Für Umsetzungen an  $\alpha$ -Alkylidenlactonen sind bisher keine Beispiele bekannt, und nur in wenigen Arbeiten wird über selektive 1,4-Additionen an Cupraten [150][151] bzw. an Allylsilanen [152] an  $\alpha$ -substituierte Ester berichtet. *Podlech* und *Steuer* gelang die Cuprataddition chiralen  $\alpha$ -Methylenlactonen in guten stereochemischen Ausbeuten (de 90) [169].

Die selektive 1,4-Addition von Allyl- und Vinylcupraten ergab bei den dioxolansubstituierten  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81a, e** in guten bis befriedigenden Ausbeuten (s. **Tabelle 11**) farblose ölige Produkte. Hierbei gelang die Allyladdition durch eine Kombination aus Allylmagnesiumbromid, dem Komplex (CuBr $\cdot$ Me<sub>2</sub>S), LiCl und Chlortrimethylsilan (TMSCl) analog [151] regioselektiv ohne Bildung von 1,2-Additionsprodukten (Methode **B**). Das hier der Reaktionsmischung beigefügte Additiv TMSCl ist essentiell. Ohne diesen Zusatz werden Gemische aus 1,2- und 1,4-Addukten erhalten [151] [153]. Ein anderes, oft bei derartigen Problemfällen verwendetes Additiv, ist ATPH [Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid)] [154]. Bei den von uns untersuchten Systemen erfolgte jedoch mit ATPH keine Reaktion.

Im Gegensatz hierzu, genügte für die regioselektive 1,4-Addition von Vinylmagnesiumbromid an die  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81a,e** der equimolare Zusatz von CuI (Methode **A**). Es zeigte sich, daß bei diesen Untersuchungen keine zusätzlichen Additive für eine Steuerung der Regioselektivität vonnöten sind.





Diese Reaktionsbedingungen nach Methode **A** sind für Allylmagnesiumbromid nicht geeignet da unter zweifacher 1,2-Addition die Diallylprodukte **178a, b** entstehen. Alle 1,4-Additionen verlaufen mit sehr geringer Stereoselektivität. Es ist stets die Bildung von zwei Diastereomeren zu beobachten, die sich nicht im Fall der Vinylvertreter **177a** und **177b** sondern nur bei den Allylverbindungen **177c** und **177d** aufwendig chromatographisch trennen lassen.

**Tabelle 11:** Addition von Organocupraten an  $\alpha$ -Alkylidenlactone **81a, e** zu den 1,4- und 1,2-substituierten Verbindungen **177** und **178**

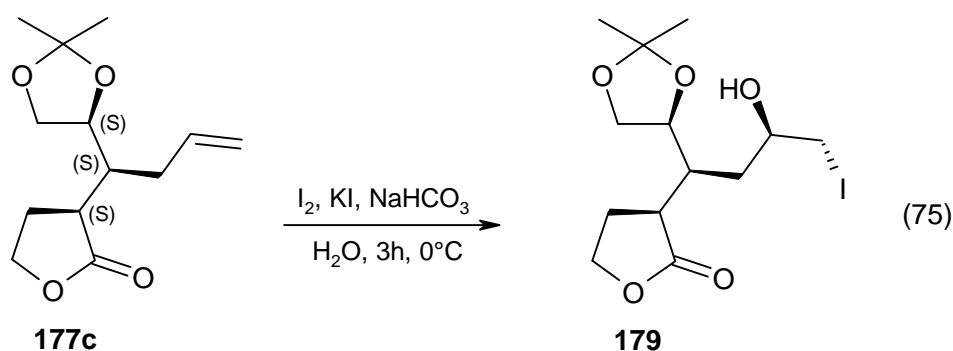
Produkte	n	n'	Zeit / Temp. (°C) / eq. / Methode	DV	Ausbeute
<b>177a</b>	1	0	3h / - 78 / 6 / <b>A</b>	67:33	84 %
<b>177b</b>	2	0	1h / - 78 / 6 / <b>A</b>	56:44	69 %
<b>177c</b>	1	1	0,5h / - 78 / 2 / <b>B</b>	61:39	74 %
<b>177d</b>	2	1	2h / - 78 / 2 / <b>B</b>	55:45	57 %
<b>178a</b>	1	1	5h / - 78 / 6 / <b>A</b>	-	76 %
<b>178b</b>	2	1	5h / - 78 / 6 / <b>A</b>	-	73 %

<sup>(1)</sup> Verhältnisse  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt

Die Diastereoselektivität der Cupratadditionen an Valerolactonvertreter **81e**, ist im Gegensatz zu den anderen in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen, geringer als beim 5-Ringlacton **81a**. Um die allgemeine Anwendbarkeit der Methode auch für sterisch anspruchsvollere  $\alpha$ -Alkylidenlactone zu prüfen, wurden die dibenzylamino- **81d** und benzyloxysubstituierten Edukte **81c** eingesetzt. Hierbei konnte jedoch auch durch vielfältige Variation der Reaktionsbedingungen (Zeit, großer Überschuß von Metallorganyl, Temperaturerhöhung) keine Umsetzung zu den entsprechenden 1,4-Addukten erreicht werden, sondern die Edukte wurden stets unumgesetzt zurückisoliert.

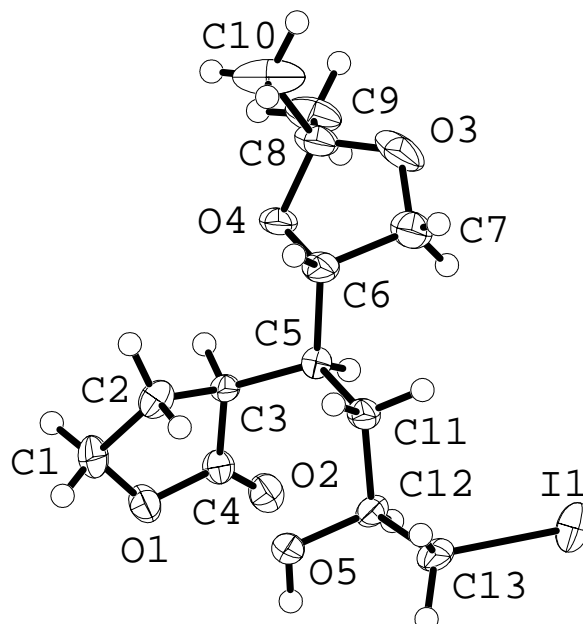
Die Konstitutionsaufklärung der gebildeten 3-Butenyl- **177c, d** und 2-Propenyllactone **177a, b** wurde mit Hilfe der NMR-Spektroskopie vorgenommen. Charakteristische Signale für diese Verbindungen sind im  $^1\text{H}$ -Spektrum die  $\text{CH}_2=$  - Multipletts bei 5.6-5.8 ppm sowie die  $\alpha$ -Carbonyl-Protonen bei 2.7-2.8 ppm. Weitere wichtige Hinweise auf eine 1,4-Addition ergeben sich aus den  $^{13}\text{C}$ -Spektren, worin die  $\text{C}=\text{CH}$ -Signale der Edukte fehlen und durch zwei neue CH-Verschiebungen der neuen Stereozentren bei 40-50 ppm ersetzt werden. Dagegen sind in den Spektren der 1,2-Verbindungen **178** die olefinischen  $\text{C}=\text{CH}$ -Eduktsignale weiter vorhanden. Ebenfalls kann in diesen Spektren das Fehlen der C-Carbonylverschiebungen und das Vorhandensein eines quarternären C-Signals bei 76 ppm als Beweis für die zweifache 1,2-Addition angesehen werden. Die doppelte Höhe der Allylsignal-Integrale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist ein weiteres Kriterium.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration des Hauptisomers von Verbindung **177c** wurde durch Derivatisierung der allylischen Doppelbindung erreicht. Die Umsetzung mit Jod unter basischen Bedingungen führte in glatter Reaktion zum leicht kristallisierenden Iodalkohol **179**.



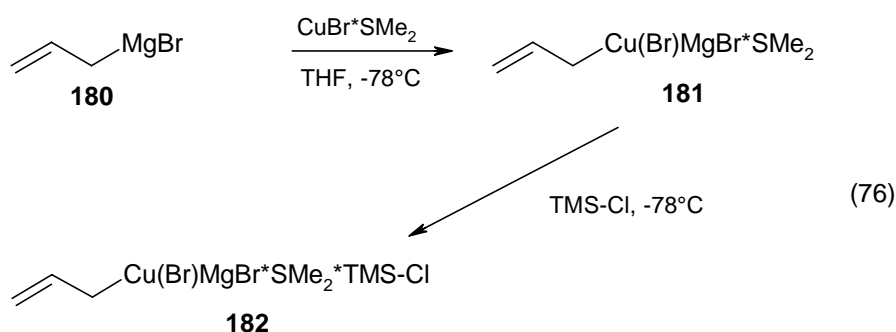
Die Konfiguration in der Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **179** ( **Abbildung 22** ) zeigt, daß der Angriff des Allylcuprates an **81** komponente *si*-seitig erfolgt ist. Somit trifft für diese Reaktion das Modell des *antiperiplanaren Effekts* wie auch bei der Epoxidierung nicht zu. Die Protonierung der  $\alpha$ -Position bei der Entstehung von **177** erfolgt von der entgegengesetzten Seite

(*anti*-Addition), so daß das *anti*-Isomer gebildet wird. Demzufolge ergibt sich bei dem Hauptisomer der Verbindung **177c** die absolute Konfiguration (SSS).



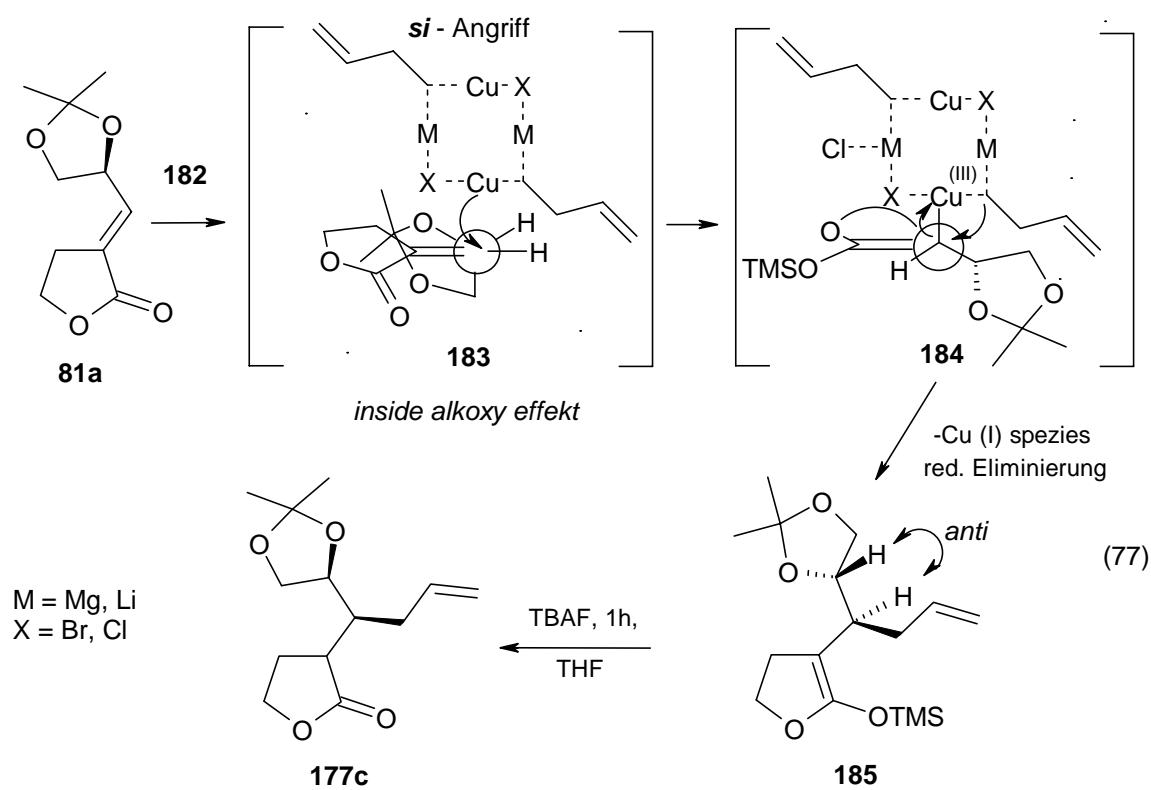
**Abbildung 22** Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **179**

Aus der Literatur existieren verschiedene Vorstellungen zum Mechanismus von Cupratadditionen [151] [154]. Allgemein geht man von der Bildung in organischen Lösemitteln gut löslicher Halocuprate **181** aus.



Dabei wird das Additiv TMSCl als Teil des Reagenzes betrachtet. Dessen Einfluß auf die Regioselektivität der Addition wird mit der Bildung einer Cu-(III)-Spezies am  $\beta$ -Kohlenstoff **184** (77) begründet, die vermutlich erst durch die Entstehung des Silaketenacetals z.B. **184** ausreichend stabilisiert wird. Ein Fehlen würde somit zur verminderten 1,4-Reaktivität des Halocuprates führen.

Im folgenden Schema (77) ist ein möglicher Mechanismus angegeben, mit dem der *si*-Angriff am  $\pi$ -System, der die Bildung von *anti*-Produkten zur Folge hat, zu erklären ist.

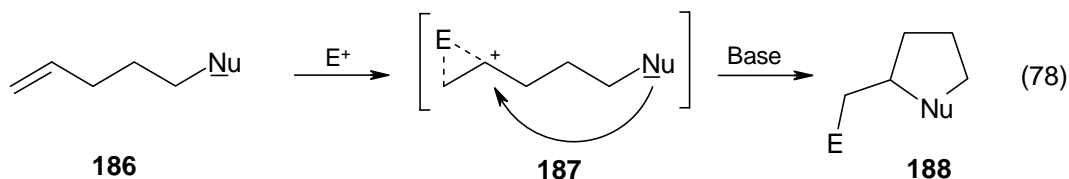


Durch die erhebliche sterische Anforderung des Cupratkomplexes ist es wahrscheinlich, daß die Anordnung im Übergangszustand nach *Houks insidealkoxy effect* erfolgt, indem der Alkoxy substituent die stereoelektronische *inside*-Position einnimmt (vgl. Addition von o-Aminothiophenol **Kap. 4.1.3**). Dadurch ist die *si*-Seite weniger stark abgeschirmt, so daß die Anlagerung des dimeren quadratisch-planaren Dialkylcupratkomplexes **183** [155] [156] von dieser Seite sterisch begünstigt scheint. Über Bindungsverschiebung im Allyl- $\pi$ -Kupfer(III)-komplex **184** wird anschließend das 1,4-Additionsprodukt **185** gebildet. Durch folgende Reprotonierung beim Desilylierungsschritt entsteht (3*S*)-(1*S*)-(4*S*)-3-Butenyl- $\gamma$ -butyrolactonhaptisomer **177c**.

Der Einsatz von Organokupferreagenzien führte zwar in guten Ausbeuten zu den erwarteten Produkten, allerdings mit nur sehr geringen Diastereoselektivitäten. Als eine mögliche Ursache kann, wie bei der Nitromethanaddition nachgewiesen (s. **Kap. 4.1.2**), die geringe Selektivität der Reprotonierung angesehen werden. Untersuchungen, die diese Behauptung bestätigen, konnten jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

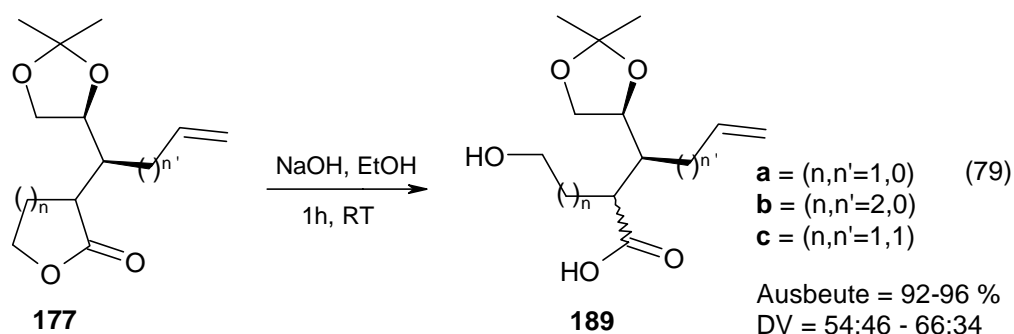
### 4.3.2 Ringtransformation der Additionsprodukte durch Halolactonisierung

Die Funktionalisierung von Doppelbindungen durch Elektrophile ist ein häufig angewendetes Reaktionsprinzip in der organischen Synthese. Unter dem Oberbegriff „Cyclofunktionalisierung“ [157] sind solche Umsetzungen zu verstehen, bei denen ein Elektrophil an ein Alken addiert und durch Angriff eines nucleophilen Zentrums im Molekül am positivierten Alkenkohlenstoff eine Cyclisierung stattfindet.



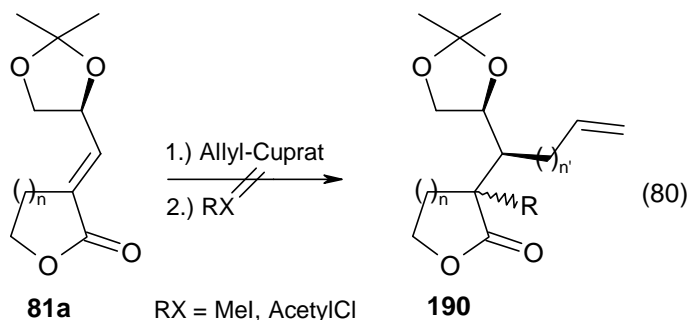
Die breiteste Anwendung findet dieses Prinzip in der Halolactonisierung ( $E^+ = I_2$ ,  $\text{Nu} = -\text{COOH}$ ) von ungesättigten Säuren [158]. Diese, mit zumeist guten Stereoselektivitäten ablaufenden Cyclisierungen, wurden in den letzten 10 Jahren erfolgreich zur Synthese biologisch aktiver Naturprodukte eingesetzt. Als Beispiele seien die Synthesen des Antitumorantibiotikums *Methylenolactim* [159], des *Whisky*-Aromastoffs *trans*-Dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton [159] und einer Teilstruktur des Enzyminhibitors *Mevinic Säure* [160] genannt.

Bei den Umsetzungen der von uns bearbeiteten ungesättigten Verbindungen **177** war die basische Lactonöffnung der erste Schritt, um die für die Halolactonisierung notwendige freie Säuregruppe zu erhalten.



Trotz Einsatz von diastereomerenreinen Verbindungen **177c** und **177d**, konnten sämtliche Hydroxysäuren nur als Diastereomengemische isoliert werden. Alle Versuche, die Lactone unter noch milderen Bedingungen (z.B. 0 °C, 30 s) zu öffnen, lieferten partiell racemische

Verbindungen. Dieses Reaktionsverhalten von Lactonen wird in der Literatur bestätigt [161]. Um eine konfigurative Fixierung des Lactons zu erreichen, sind Versuche zur Quarternisierung des  $\alpha$ -Kohlensstoffes durchgeführt worden. Dazu wurde die aus **81a** mit Allylcuprat addierte Reaktionsmischung bei  $-78^\circ\text{C}$  mit einem vierfachen Überschuß des jeweiligen Elektrophils versetzt.

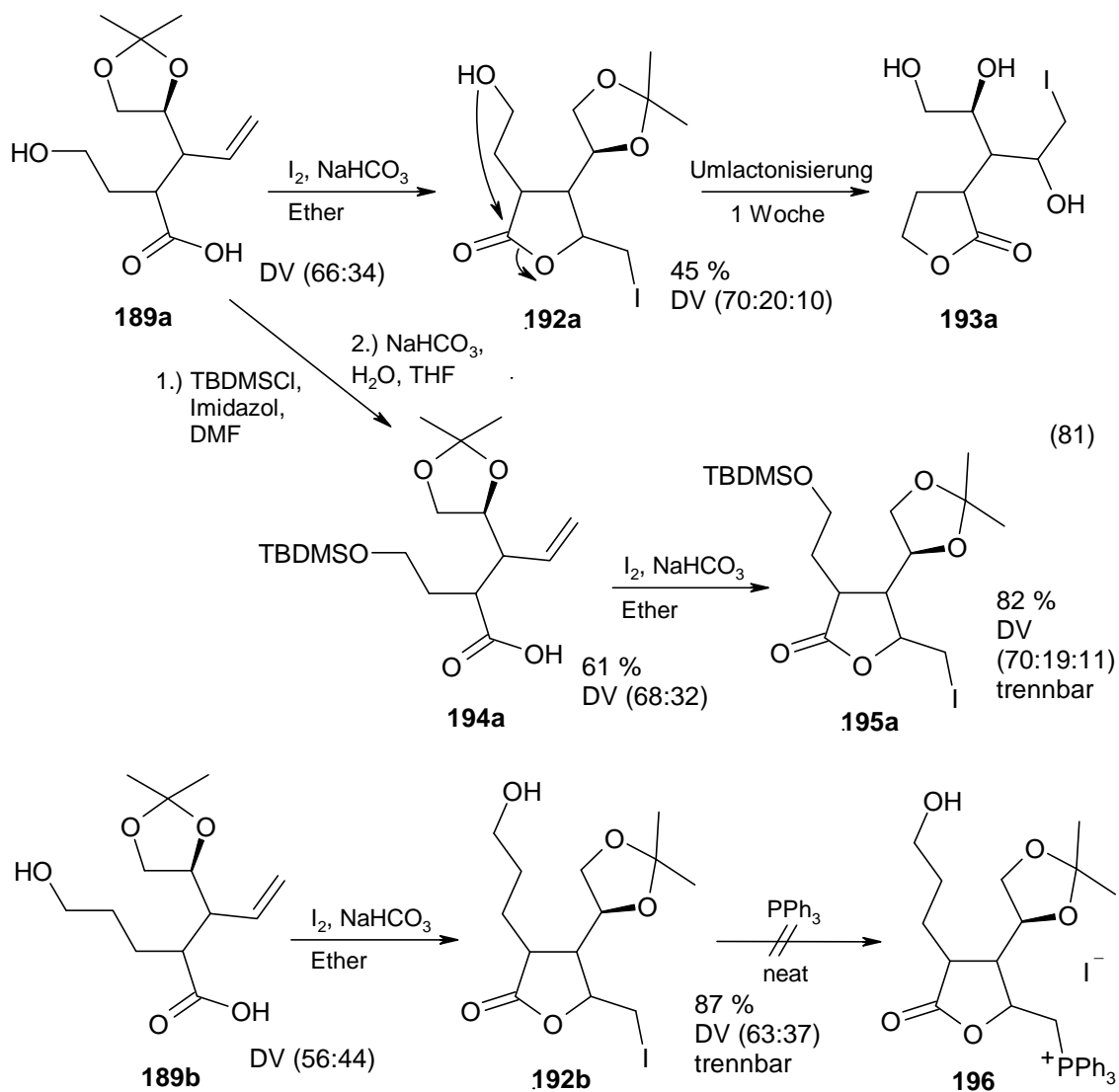


In keinem Fall konnte das zweifach alkylierte Produkt isoliert werden, sondern nur das 1,4-Additionsprodukt **177c** ( $\cong$  **190** mit  $\text{R}=\text{H}$ ) der Cuprataddition. Wahrscheinlich ist hier das intermediäre Enolat sterisch so überfrachtet, daß keine weitere Reaktion mehr stattfinden kann. Die weiteren Versuche zur Iodlactonisierung konnten somit nur mit Diastereomerengemischen durchgeführt werden.

Es wurden zunächst die Hydroxysäuren **189a** und **189b** unter kinetisch kontrollierten Bedingungen mit 3 eq. Iod in einer Suspension aus Ether und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei  $0^\circ\text{C}$  umgesetzt [162]. Die Verbindung **189a** lactonisierte mit mäßiger Ausbeute zum erwarteten Produkt **192a**. Diese Verbindung ist jedoch nicht stabil und isomerisiert beim Stehenlassen bei Raumtemperatur langsam unter Umlactonisierung zum thermodynamisch begünstigten Produkt **193a**. Die dabei stattfindende Hydrolyse des Dioxolan-Rings ist auf das Vorhandensein von Iodwasserstoffspuren und Luftfeuchtigkeit zurückzuführen (81).

Um ein stabiles Reaktionsprodukt zu erhalten, ist somit eine Blockierung der freien primären OH-Gruppe erforderlich. Als ausreichend stabile und selektiv einföhrbare Schutzgruppe eignet sich hierfür die TBDMS-Gruppe (t-Butyldimethylsilyl). Den Silylether **194a** erhält man durch eine zweistufige Synthese, bei der zuerst beide Hydroxygruppen geschützt werden und im Folgeschritt der intermediär gebildete Silylester unter basischen Bedingungen selektiv gespalten wird. Der Silylether **194a** wurde anschließend unter den genannten Bedingungen der Iodlactonisierung unterzogen, wobei in guter Ausbeute das stabile  $\gamma$ -Butyrolacton **195a** isoliert werden konnte. Aus dem Diastereomerengemisch läßt sich das Hauptisomer chromatographisch abtrennen.

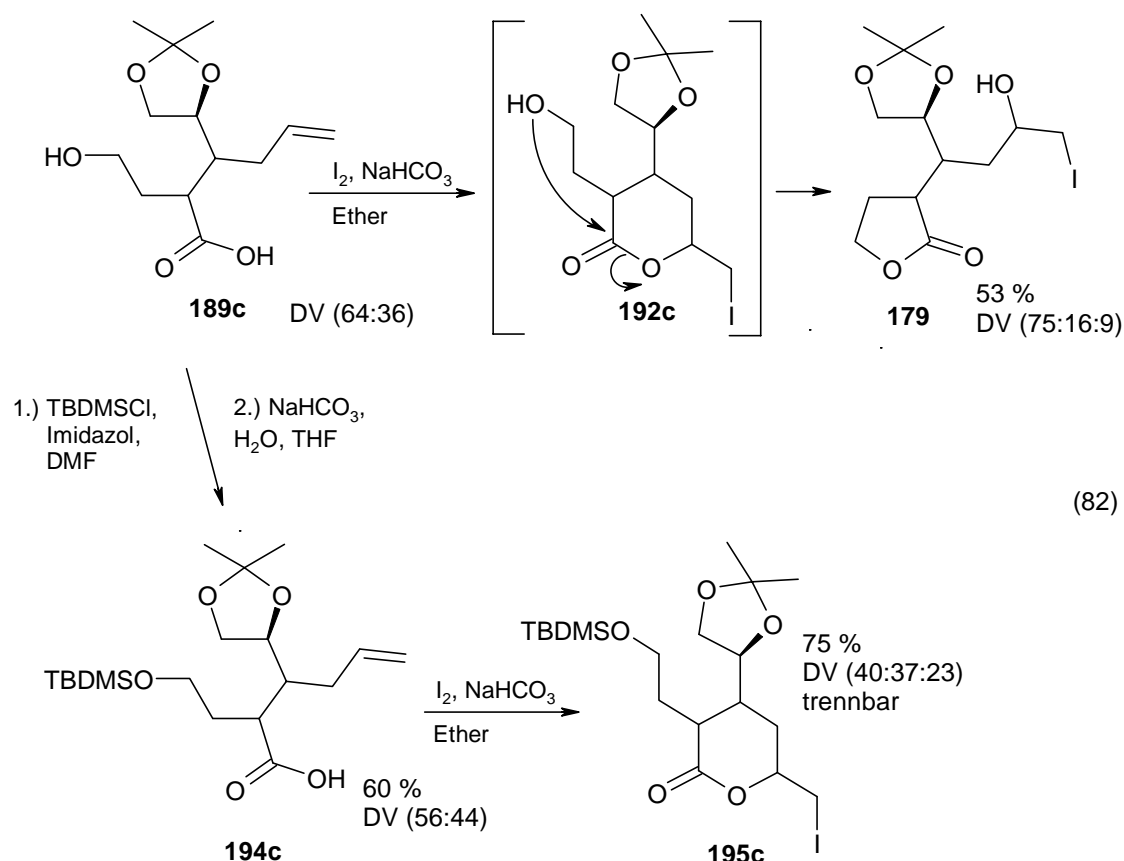
Diese Schutzgruppenstrategie ist für die Iodlactonisierung der Hydroxypropylverbindung **189b** nicht notwendig, da hier das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite des gebildeten  $\gamma$ -Butyrolactons **192b** liegt. Die Bildungstendenz eines isomeren 6-Ringlactons durch Cyclisierung über die primäre Hydroxygruppe ist thermodynamisch gering.



Die abgetrennten Hauptisomere der Iodlactone **195a** und **192b** sind wachsartige Substanzen. Um für die Strukturaufklärung durch Röntgenkristallstrukturanalyse nutzbare Kristalle zu erhalten, wurde das Hauptisomer von **192b** zur Bildung des Phosphoniumsalzes mit Triphenylphosphin unter Schutzgas- und „neat“-Bedingungen umgesetzt. Die Reaktion ergab nicht das erhoffte Salz, sondern führte zu einem Gemisch undefinierbarer Produkte. Auch die Derivatisierung als S-Alkylthiuroniumpikrat nach bekannter Vorschrift [163] ergab keine kristalline Verbindung.

Wie sich aus den bisherigen Untersuchungen zeigt, hat die Ringbildungstendenz innerhalb der Lactonreihe einen entscheidenden Einfluß auf den Ablauf der jeweiligen Iodlactonisierung. Die

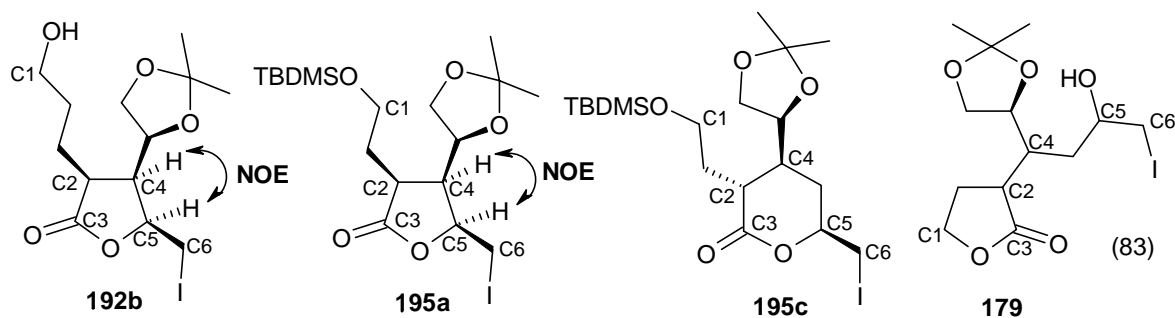
Umsetzung von Verbindung **189c** lieferte nicht wie erwartet das  $\delta$ -Valerolacton **192c** sondern das thermodynamisch stabilere Iodalkoholaddukt **179**. Zu vermuten ist allerdings, daß sich intermediär unter diesen kinetisch kontrollierten Bedingungen das  $\delta$ -Valerolacton **192c** bildet und sich spontan zum thermodynamisch stabileren 5-Ringlacton **179** umlagert.



Ein stabiles  $\delta$ -Valerolacton **195c** ließ sich wiederum nach Schützen der alkoholischen OH-Gruppe von **189c** zu **194c** gewinnen.

Die Strukturaufklärung der Iodlactone **192b**, **195a** und **195c** erfolgte mit Hilfe verschiedener NMR-Techniken an den jeweiligen Hauptdiastereomeren. Um eine eindeutige Zuordnung der Signale zu erreichen, wurden für alle Verbindungen C-H-COSY-Messungen vorgenommen. Ein Beweis für die erfolgte Ringtransformation sind die unterschiedlichen Signale an C1 (83). Bei der Additionsverbindung **179** erscheint das C1-Signal im  $^{13}C$ -Spektrum bei 68 ppm, wogegen sich dieses Signal in den ringtransformierten Verbindungen hochfeldverschoben bei 61-62 ppm befindet.





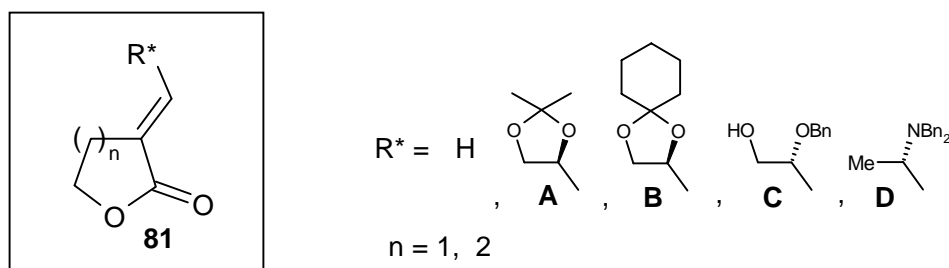
Weiterhin unterscheiden sich die H-C5-Signale im  $^1\text{H}$ -Spektrum signifikant in ihrer Lage (**179** = 3.6 ppm ; **195/192** = 4.2-4.6 ppm). Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Iodlactonisierungsprodukte **192b** und **195a** konnte mit NOE-Differenzspektroskopie an H-C4 und H-C5 bestimmt werden. Die erhaltenen Werte deuten auf eine *cis*-Stellung der beiden H-Atome hin. Diese Vermutung steht in Übereinstimmung mit aus der Literatur bekannten Ergebnissen, wobei bei kinetisch kontrollierten Iodlactonisierungen bevorzugt *cis*-Produkte entstehen [164] [165]. Zur Ermittlung der relativen Konformation an C2-C4 wurden die  $^1\text{H}$ -Spektren von Verbindungen **192b**, **195a** und **195c** detailliert analysiert und die Kopplungskonstanten ermittelt. Durch Vergleich der Kopplungsmuster der entsprechenden Signale H-C2-H-C4 mit denen einer Spektrensimulation durch die NMR-Software ACDHNMR<sup>®</sup>, konnte die identische Signalform die richtige Analyse der vorliegenden Systeme bestätigen. Außerdem zeigte sich eine große Übereinstimmung der berechneten Kopplungskonstanten (**192b** = 7.5 ppm, **195a** = 7.4ppm, **195c** = 8.6 ppm) mit den experimentell bestimmten Werten (**192b** = 7.1 ppm, **195a** = 7.2ppm, **195c** = 8.4 ppm).

Aufgrund der enttäuschenden Selektivität der 1,4-Addition und der hohen Racemisierungstendenz der korrespondierenden Hydroxysäuren können hier über die Iodlactonisierungsreaktionen keine allgemeingültigen stereochemischen Aussagen getroffen werden. Die guten Ausbeuten im Iodlactonisierungsschritt zeigen jedoch, daß es, ausgehend von chiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** möglich ist, neuartig substituierte  $\delta$ -Valero- **195c** und  $\gamma$ -Butyrolactone **195b**, **192** zu synthetisieren.

## 5 Zusammenfassung

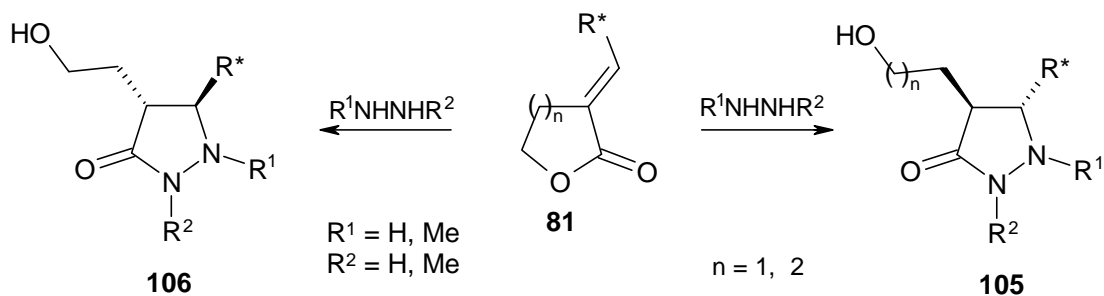
Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit des Ringtransformationskonzeptes durch Reaktionen von verbrückten *Michael*-Systemen und Nucleophilen, auf  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lactonsysteme mit exocyclischer Doppelbindung zu untersuchen. Vor allem sollten dabei die bisher wenig eingesetzten chiralen  $\alpha$ -Alkylidenlactone als Edukte für die Synthese von neuartigen optisch aktiven Hydroxyalkylheterocyclen genutzt werden.

Es wurden erstmalig systematische Untersuchungen des Reaktionsverhaltens dieser Stoffklasse durchgeführt, wobei die Variation des chiralen Restes  $R^*$  und der Lactonringgröße ( $n = 1, 2$ ) in die Untersuchungen einbezogen wurden.



Die Lactonsysteme **81** wurden gezielt Additionen mit Binucleophilen, 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Diazoalkanen an die C-C-Doppelbindung sowie Cupratadditionen und Epoxidierungsreaktionen unterworfen. Die erhaltenen Produkte konnten durch weitere Transformationen, Spaltungen oder Reaktionen mit Nucleophilen zu interessanten, meist enantiomerenreinen Hydroxyalkylheterocyclen umgesetzt werden. Besonderes Interesse galt der Untersuchung der Regio- und Diastereoselektivität des jeweiligen primären Reaktionsschrittes.

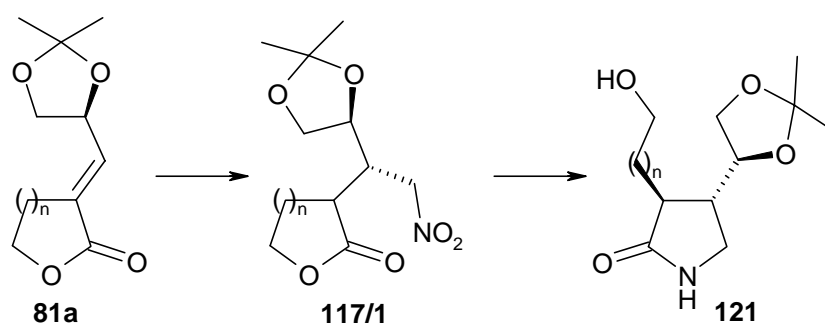
Die Umsetzungen der  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81** mit Hydrazinen führten in guten Ausbeuten zu *trans*-4-Hydroxyalkyl-3-pyrazolidinonen **105** und **106**, ohne daß Zwischenprodukte isoliert wurden. Der Primärangriff erfolgte stets an der  $\beta$ -Position. Durch die Variation der chiralen Gruppierung  $R^*$  ist ein selektiver Zugang zu beiden *trans*-Pyrazolidinonen **106** und **105** möglich.



Mit Methylhydrazinen reagierten die Edukte **81** regioselektiv zu  $N_1$ -Methyl-pyrazolidinonen.

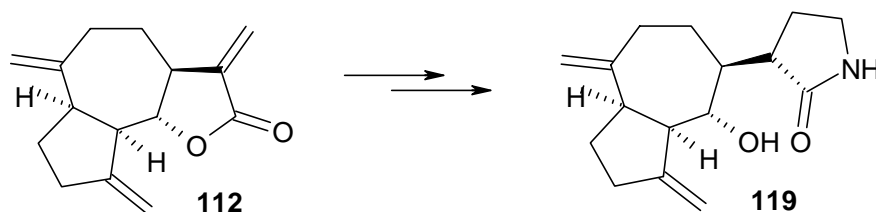
Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Umsetzungen an endocyclischen Butenoliden mit Methylhydrazin, bei denen die entgegengesetzte Regioselektivität gefunden wurde. Die festgestellte asymmetrische Induktion des Primärschrittes (DV 60:40 bis 88:11) läßt sich mit Hilfe bekannter Übergangszustandsmodelle erklären.

Aus Nitromethan und  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** erhält man DBU katalysiert 2-Nitroethylactone **117**, die unter hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen ohne Isomerisierung zu *trans*-3-Hydroxyalkyl-2-pyrrolidinonen **121** ringtransformiert werden können. Hier erfolgte erstmalig eine Funktionalisierung von  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** über konjugierte Additionen von C-Nucleophilen. Bislang blieben 1,4-Additionen von C-Nucleophilen auf die wesentlich reaktiveren  $\alpha$ -Methylenlactone beschränkt.

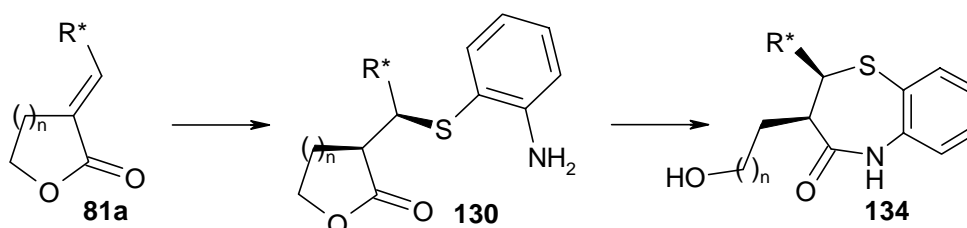


Wie HPLC-Untersuchungen zeigten, ist die Bildung von drei Diastereoisomeren auf Epimerisierungsprozesse am  $\alpha$ -Kohlenstoff zurückzuführen.

An dem Naturstoff *Dehydrocostuslacton* **112** gelang die Ringtransformation über Nitromethanaddition stereoselektiv (DV > 95:5) zu 3-Pyrrolidinon **119**, was zeigte, daß das Ringtransformationskonzept auch auf  $\alpha$ -Methylenlactone übertragbar ist.

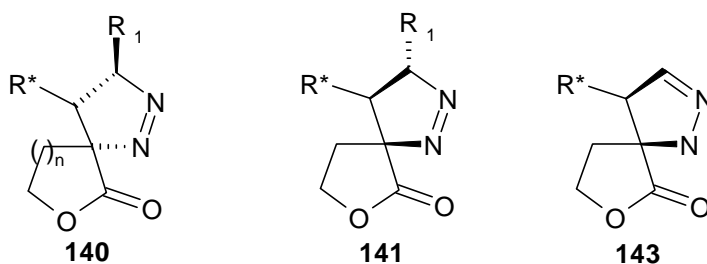


Aus o-Aminothiophenol und  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** werden 3-(2-Aminophenylsulfanyl)-(alkyl)-lactone erhalten (DV 91:9 bis 73:27) die sich mit Grignardverbindungen als Base stereoselektiv

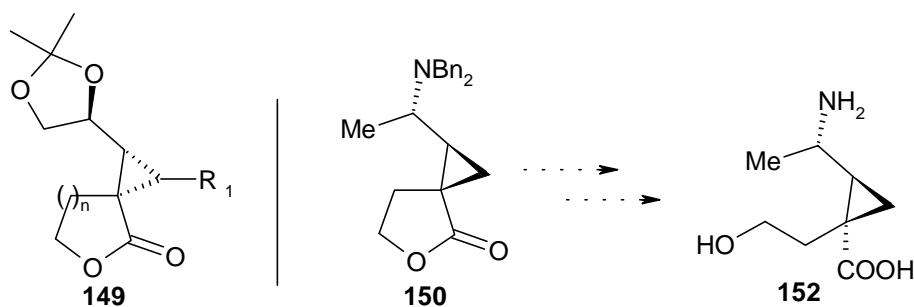


zu enantiomerenreinen 3-(2-Hydroxyalkyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-onen **134** ring-transformieren lassen. Diese Verbindungen stellen neuartig substituierte Analoga der Pharmaka Thiazesim® und Dilthiazem® dar.

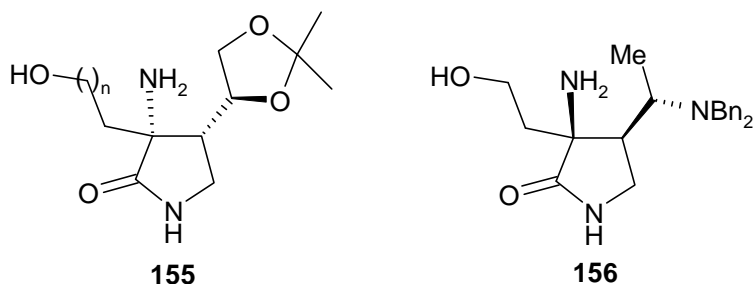
Die 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Diazoalkanen an Lactone **81** ergeben in hohen Ausbeuten, regioselektiv und mit Diastereoselektivitäten von 88:12 bis 82:18, neue  $\Delta^1$ -Pyrazolinlactonderivate **141** und **142**. Auffällig ist, daß es bei Hochdruckreaktionen mit TMS-Diazomethan zur Abspaltung der TMS-Gruppe und Isomerisierung zum  $\Delta^2$ -Pyrazolin **143** kommt.



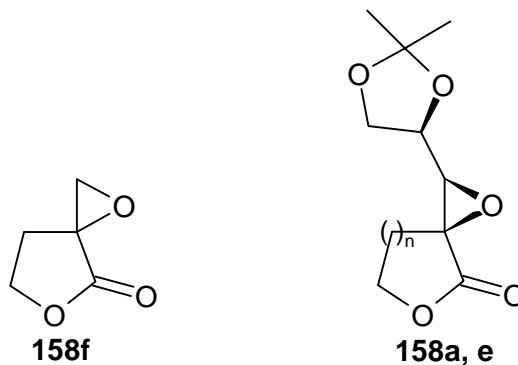
Die  $\Delta^1$ -Pyrazoline stellen geeignete Vorstufen für die Synthese weiterer optisch aktiver Folgeprodukte dar. So konnten aus **140** und **141** durch photolytische Extrusion von Stickstoff die entsprechenden chiralen Cyclopropanlactonderivate **149** und **150** synthetisiert werden, ohne daß eine Isomerisierung zu beobachten war. Mit der Synthese von Verbindung **150** gelang ein Zugang zu neuen enantiomerenreinen  $\alpha$ -Hydroxyalkyl-cyclopropyl- $\gamma$ -aminosäurederivaten.



Durch hydrogenolytische N-N-Bindungsspaltung der  $\Delta^1$ -Pyrazolinlactone **140** und **141** gelang ihre Überführung in enantiomerenreine  $\alpha,\gamma$ -Diaminosäurederivate **155** und **156**.

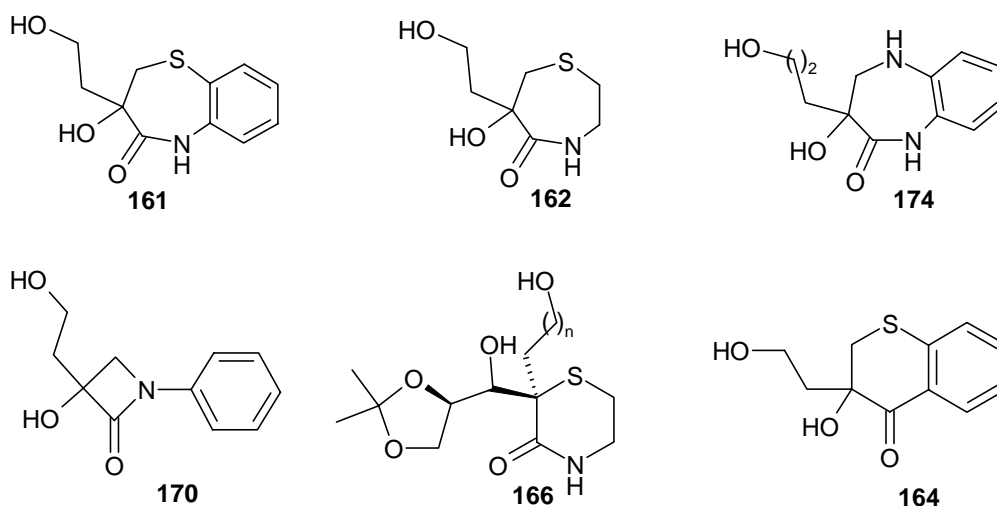


An  $\alpha$ -Alkylidenlactonen **81** gelang die Epoxidierung der C-C-Doppelbindung mittels Dimethyldioxiran. Damit wurde ein neuer Zugang zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -Spirooxiranlactonverbindungen **158a, e** und **f** geschaffen.

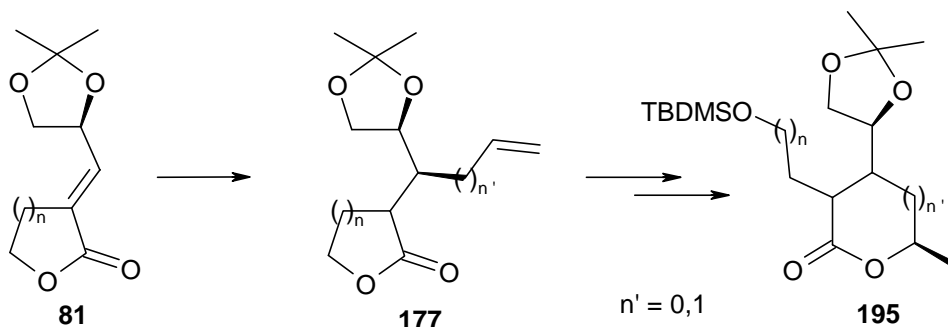


Die epoxidierten Lactone **158** können unter nucleophiler Ringöffnung mit S- und N-Nucleophilen zu einer Vielzahl neuartig substituierter Heterocyclen umgesetzt werden. So gelang mittels o-Aminothiophenol in Gegenwart von Ethylmagnesiumbromid die Synthese von Benzotiazepin-4(5*H*)-on **161** über Ringtransformation. Mit o-Phenylendiamin konnte unter ähnlichen Reaktionsbedingungen 1,5-Benzodiazepin-2-on **174** erhalten werden.

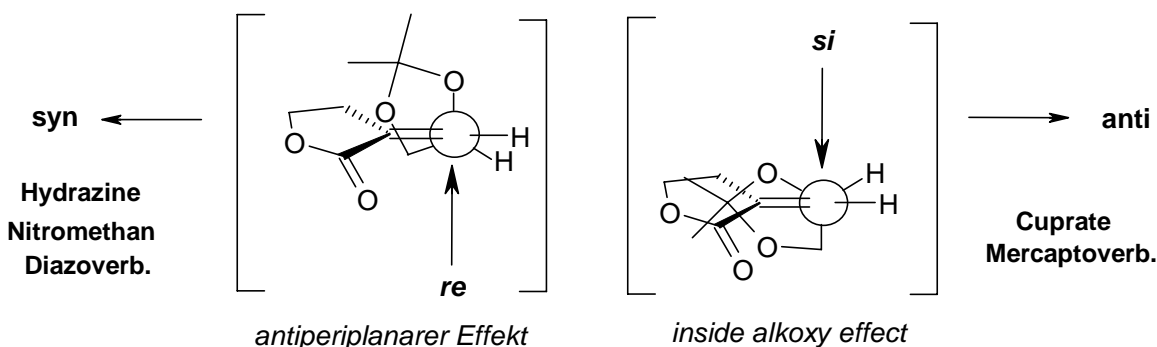
Bei Umsetzungen mit Cysteamin bewirkt dessen hohe N-Nucleophilie, daß die Ringtransformation ohne Bildung stabiler Additionsprodukte direkt zu 1,4-Thiazepan-5-on **162** und zu enantiomerenreinen Thiomorpholin-2-onen **166** führt. Der Unterschied in der Regiochemie des Mercaptoangriffes wird begründet mit der starken sterischen Belastung der  $\beta$ -Position (Dioxolanrest) an **81a** und **81e**. Mittels Anilin und t-Butylmagnesiumbromid gelang ein neuer Zugang zum pharmakologisch interessanten 1-Phenyl-2-acetidinon **170**. Mit der Darstellung von 2-Hydroxy-2-hydroxyethyl-thiochromen-4-on **164**, durch nucleophile Addition von o-Bromthiophenol und Ringschluß über Lithium-Halogen austausch-Reaktion ist ein neuer Syntheseweg für diese Heterocyclenklasse geschaffen worden.



Mit Organokupferverbindungen gelang hochregioselektiv die 1,4-Addition an den ungesättigten Systemen **81**. Die Diastereoselektivität dieser Reaktionen war entgegen den Erwartungen gering. Die 1,4-Addukte **177** konnten anschließend unter Bedingungen der Iodlactonisierung zu  $\gamma$ -Butyro- und  $\delta$ -Valerolactonen **195** mit neuartigem Substituentenmuster ringtransformiert werden.



Die Aufklärung der Seitendifferenzierung im Primärschritt gelang bei allen in dieser Arbeit untersuchten Reaktionstypen. Da die Vorzugskonformation im Übergangszustand für Seitendifferenzierung entscheidend ist, wurden zur Veranschaulichung der Stereoselektion verschiedene Übergangszustandsmodelle diskutiert. Den Untersuchungen zufolge, lassen sich die stereochemischen Ergebnisse bei der konjugierten Addition von Hydrazinen, Nitromethan und bei der 1,3-Dipolaren Cycloaddition von Diazomethanen mit dem bekannten *antiperiplanarem Effekt* deuten. Zur Erklärung der Stereochemie bei 1,4-Additionen von Mercaptoverbindungen und Cupraten an die Systeme **81** sprechen die Ergebnisse für das Modell des *inside alkoxy effect*, da bei diesen Verbindungen die Vorzugskonformation im Übergangszustand stärker von sterischen als von elektronischen Wechselwirkungen abhängig ist.



Es konnte mittels dieser Ergebnisse gezeigt werden, daß sich Modellvorstellungen zur Deutung der acyclischen Seitendifferenzierung an konjugierten zweifach substituierten Doppelbindungssystemen auch auf dreifach substituierte Systeme übertragen lassen.

## 6 Experimenteller Teil

Die Aufnahme der analytischen Daten erfolgte mit folgenden Geräten:

<b><sup>1</sup>H-NMR-Spektren:</b>	DPX 300 (Bruker) bei 300 MHz (gegen TMS); AMX 300 (Bruker) bei 300 MHz (gegen TMS);
<b><sup>13</sup>C-NMR-Spektren:</b>	DPX 300 (Bruker) bei 75 MHz (gegen TMS); AMX 300 (Bruker) bei 75 MHz (gegen TMS);
<b>EI-Massenspektren:</b>	HP 5995 A (Hewlett Packard) bei 70 eV;
<b>HR-Massenspektren:</b>	MAT CH 6 (Varian) bei 70 eV, MAT 711 (Varian) bei 70 eV
<b>Elementaranalysen:</b>	CHNS-932 (Leco)
<b>Drehwinkelbestimmung:</b>	Polarimeter 241 (Perkin Elmer) in einer Küvette von 1 dm Länge (v = 1,6 ml) bei 546 nm und 589 nm bestimmt
<b>CD-Spektren:</b>	JASCO J710 (min. Wellenlänge 200 nm); Spektral Bandweite: 0,5 nm; Temp.: 24 °C; Zeitkonstante: 0,5 s; $\Theta/33 = \Delta \cdot c \cdot l$
<b>Schmelzpunkte:</b>	Mikroheiztisch nach <i>Boetius</i> , nicht korrigiert
<b>Röntgenkristallstrukturen:</b>	STOE Ipds Diffractometer STOE Stadi4 Diffractometer

Zur Beschreibung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren dienen folgende Abkürzungen: s-Singulett, d-Dublett, t-Triplett, q-Quadruplett, m-Multiplett, b-breites Singulett, dd-Doppeldublett, dt-Doppeltriplett, dq-Doppelquadruplett. Die Bestimmung von Diastereomerenverhältnissen aus dem Verhältnis der Intensitäten von <sup>13</sup>C-NMR-Signalen erfolgte unter Einbeziehung von mindestens drei Signalpaaren. Zur Absicherung dieser Verfahrensweise wurden in ausgewählten Fällen die Verhältnisse parallel durch HPLC-Messungen bestimmt (vgl. **Kap. 4.1.2**)

Zum Teil wurde nicht für alle Substanzen der komplette analytische Datensatz aufgenommen. Die durchgeführten Synthesen wurden in diesen Fällen durch eindeutige Charakterisierung der Folgeprodukte gesichert.

Angaben zu experimentellen Verfahren:

- Säulenchromatographie:** Kieselgel (0,040 – 0,063 mm Korngröße) der Firma MERCK, (Flashchromatographie bei Drücken von 0,2-0,6 bar)
- Dünnschichtchromatogr.:** Kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (MERCK: 60 F<sub>254</sub>), Detektion: UV-Licht, Iodkammer, Anfärbereagenzien (Molybdätophosphorsäure-Cer(IV)-sulphat-Reagenz oder ethanolische Ninhydrinlösung)
- Hochdruckexperimente:** Hochdruckapparatur für Drücke bis zu 14 kbar (Andreas Hofer Hochdrucktechnik GmbH, Mülheim/Ruhr)
- Bestahlungsapparatur:** Tauchreaktor mit Hg-Hochdrucklampe (HERAEUS Noblelight, 150 W, undotiert)

Alle Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Verbindungen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten Chemikalien wurden nach Standardverfahren getrocknet [166]. Alle Chemikalien wurden aus dem Chemikalienhandel bezogen (ALDRICH, MERCK, FLUKA, LANCASTER).

Semiempirische Berechnungen (Geometrieoptimierungen) wurden mit dem Programm UniChem 4.0 (Cray Research Inc.) auf einem CRAY-Computers des Konrad-Zuse Zentrum Berlin durchgeführt.



**Experimentelle Daten zu den einzelnen Kapiteln:**

6.1	Darstellung der enantiomerenreinen $\alpha$ -Alkylidenlactone .....	90
6.2	Umsetzungen mit Hydrazinen .....	91
6.3	Umsetzungen mit Nitromethan .....	96
6.3.1	Ringtransformationen der Nitrolactonverbindungen .....	98
6.4	Umsetzungen mit o-Aminothiophenol .....	100
6.4.1	Ringtransformationen der Sulfanyllactone zur Benzothiazepinonen .....	101
6.5	Additionen von Diazoverbindungen .....	103
6.5.1	Reaktionen der Pyrazoline zu Cyclopropylverbindungen .....	106
6.5.2	Ringtransformation der Pyrazoline zu $\alpha$ -Aminolactamen .....	108
6.6	Epoxidierung der $\alpha$ -Alkylidenlactone mit Dimethyldioxiran .....	110
6.6.1	Umsetzung der Oxiranverbindungen mit Mercaptoverbindungen .....	111
6.6.2	Umsetzung der Oxiranverbindungen mit aromatischen Aminen .....	114
6.7	Cupratadditionen an $\alpha$ -Alkylidenlactone .....	117
6.7.1	Ringtransformationen über Iodlactonisierung der 1,4-Additionsprodukte .....	120

## 6.1 Darstellung der enantiomerenreinen $\alpha$ -Alkylidenlactone

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der chiralen $\alpha$ -Alkylidenlactone **81**

Zu einer Suspension von Triphenylphosphanylid [47] [63] **80** (25 mmol) in 800 ml THF (KOH vorgetrocknet) wird der chirale Aldehyd [56] [57] [58] [59] [60] **70**, **73** und **76** (24 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 20-48 h bei den in **Tabelle 1** angegebenen Temperaturen gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Ether versetzt (3 x 15 ml), geschüttelt und jeweils 5 min bei 4 °C stehengelassen. Das ausgefallene Triphenylphosphanoxid wird scharf abgesaugt, mit 5 ml Ether nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Der anfallende ölig-harzige Rückstand wird durch Flashchromatographie mittels n-Hexan/Essigester gereinigt.

#### 3-[(*E*)-(2*S*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-ylmethylidene]dihydro-2(3*H*)-furanon **81b**:

Ausbeute: 69 %, farbloses Öl,  $R_f = 0,32$  (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = +8,1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.14-1.65 (m, 10H, cyclohex.), 2.89-3.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=), 3.63 (dd,  $J = 6.9, 8.1$ , 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.12 (dd,  $J = 6.9, 8.1$ , 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.32 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.67 (m, 1H, OCH), 6.61 (dt,  $J = 2.9, 7.0$ , 1H, =CH).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CD<sub>3</sub>Cl): 25.4 (CH<sub>2</sub>), 23.8, 23.9, 25.0, 25.2, 36.0 (CH<sub>2</sub>-cyclohex.), 65.6 (OCH<sub>2</sub>), 68.1 (OCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH), 110.9 (C), 127.7 (C=), 136.1 (=CH), 170.9 (C=O).

EA: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (238.2) berechnet: C 65.51, H 7.62; gefunden: C 64.98, H 7.74.

#### 3-[(*E*,2*R*)-2-(Benzyloxy)-3-hydroxypropylidene]dihydro-2(3*H*)-furanon **81c**:

Ausbeute: 55 %, farbloses Öl, (E/Z, 89:11),  $R_f = 0,22$  (H/EE, 3:7),  $[\alpha]_D^{20} = -38,7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); Minderisomer:  $R_f = 0,20$ .

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, DMSO-D<sub>6</sub>): 2.85-2.91 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.55 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.31 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.45 (d,  $J = 12$ , 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.52 (d,  $J = 12$ , 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.94 (m, 1H, OCH), 6.46 (dt,  $J = 7.1, 3.0$ , 1H, =CH), 7.26-7.34 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, DMSO-D<sub>6</sub>): 25.1 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (OCH<sub>2</sub>), 63.7 (OCH<sub>2</sub>), 70.4 (OCH<sub>2</sub>), 127.5, 127.7, 128.3 (CH-arom.), 129.3 (C=), 136.6 (=CH), 138.4 (C-arom.), 170.6 (C=O).

EA: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (248.2) berechnet: C 67.71, H 6.50; gefunden: C 68.02, H 6.33.

#### 3-[(*E*,2*S*)-2-(Dibenzylamino)propylidene]dihydro-2(3*H*)-furanon **81d**:

Ausbeute: 70 %, farblose Nadeln, Fp = 119-121 °C (H/EE, 9:1), (E/Z, 79:21),  $R_f = 0,17$  (H/EE, 8:2),  $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); Minderisomer:  $R_f = 0,14$ .

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (d,  $J = 6.9$ , 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.51 (d,  $J = 13.7$ , 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.80 (d,  $J = 13.7$ , 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.31 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.34 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 6.78 (dt,  $J = 3.0, 9.3$ , 1H, =CH), 7.26-7.35 (m, 10H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 16.3 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH), 54.0 (NCH<sub>2</sub>), 65.5 (OCH<sub>2</sub>), 126.8 (C=), 127.0, 128.3, 128.4 (CH-arom.) 139.7 (=CH), 140.6 (C-arom.), 171.2 (C=O).

EA:  $C_{21}H_{23}NO_2$  (321.42) berechnet: C 78.47, H 7.21, N 4.36; gefunden: C 78.29, H 7.39, N 4.36.

*Darstellung von Cycloaddukt **83** durch Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81a**:*

Eine Mischung aus frisch destilliertem Cyclopentadien **82** (1 g, 10,5 mmol) und  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81a** (240 mg, 1,2 mmol) wird in einem Autoklaven unter Rühren 5 h lang auf 100°C erhitzt. Man läßt abkühlen und engt unter Vakuum ein. Die Reinigung und Abtrennung des Hauptisomeren erfolgt mittels Flashchromatographie. Gesamtausbeute nach chromatographischer Reinigung: 66 %, (209 mg), davon Hauptisomer 133 mg: farblose Kristalle, (DV 60:35:4:1), Fp = 123-125 °C (H/EE, 8:2),  $R_f$  = 0,16 (H/EE, 7:3),  $[\alpha]_D^{20}$  = -58,6° ( $CHCl_3$ ); Minderisomer:  $R_f$  = 0,24.

$^1H$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $CDCl_3$ ): 1.23 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.37 (d,  $J$  = 8.8, 1H,  $CHCH_2CH$ ), 1.77 (m, 2H,  $CH_2C$ ), 1.91 (d,  $J$  = 8.8, 1H,  $CHCH_2CH$ ), 2.63 (dd,  $J$  = 3.3, 6.9, 1H,  $CHCHCH_2$ ), 2.94 (m, 1H, C-CH), 3.14 (m, 1H,  $OCHCH$ ), 3.41 (m, 1H,  $OCH$ ), 3.43 (dd,  $J$  = 6.8, 8.2, 1H,  $OCH_2CH$ ), 3.94 (dd,  $J$  = 6.8, 8.2, 1H,  $OCH_2CH$ ), 4.22 (m, 2H,  $CH_2OCO$ ), 6.18 (dd,  $J$  = 3.0, 5.6, 1H,  $CH=CH$ ), 6.39 (dd,  $J$  = 3.0, 5.6, 1H,  $CH=CH$ ).

$^{13}C$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $CDCl_3$ ): 25.3 ( $CH_3$ ), 26.8 ( $CH_3$ ), 30.6 ( $CH_2$ ), 45.2 ( $CH_2$ ), 46.1 (CH), 48.2 ( $C_q$ ), 50.3 (CH), 51.2 (CH), 65.4 ( $CH_2$ ), 69.0 ( $CH_2$ ), 108.6 ( $OC_qO$ ), 134.6 (=CH), 139.3 (=CH), 180.9 (C=O).

EA:  $C_{15}H_{20}O_4$  (264.3) berechnet: C 68.16, H 7.63; gefunden: C 67.76, H 7.73.

Kristalldaten für **83** bei 295 K:  $C_{15}H_{20}O_4$ ,  $M$  = 264,35, STOE Stadi4 Diffraktometer, Mo- $K_\alpha$  Strahlung ( $\lambda$  = 0,71073 Å). P 21 (monoklinisch),  $a$  = 9,879(5) Å,  $b$  = 6,546(8) Å,  $c$  = 10,833(6) Å,  $V$  = 696,3(10) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 2,  $D_c$  = 1,261 g/cm<sup>3</sup>,  $F(000)$  = 284,  $\mu$  (Mo- $K_\alpha$ ) = 0,053 mm<sup>-1</sup>,  $1,89^\circ < \Theta < 27,04^\circ$ . Die Struktur wurde auf  $F^2$  verfeinert (Programm SHELX),  $wR_2$  (all) = 0,0694 für alle 3378 Reflexe,  $R_1$  (all) = 0,0465 und  $R_1$  (obs) = 0,149, Restelektronendichten: 0,149 und -0,126 e/Å<sup>3</sup>. CCDC-Nummer: 102542.

## 6.2 Umsetzungen mit Hydrazinen

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Additionsverbindung **104**:*

Eine Lösung von  $\alpha$ -Methylenlacton **81** (196 mg, 2 mmol) und Boc-Hydrazin (1,32 g, 10 mmol) in Methanol (5 ml) werden bei Raumtemperatur 40 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel eingengt und der erhaltene Rückstand chromatographisch gereinigt.

**tert-Butyl 2-[(2-oxotetrahydro-3-furanyl)methyl]-1-hydrazincarboxylat **104**:**

Ausbeute: 81 %, farblose Nadeln, Fp = 85-87 °C (H/EE, 1:1),  $R_f$  = 0,27 (H/EE, 4:6).

$^1H$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $CDCl_3$ ): 1.39 (s, 9 H,  $CH_3$ ), 2.11 (m, 1H,  $CHCH_2$ ), 2.51 (m, 1H,  $CHCH_2$ ), 2.74 (m, 1H, CH), 2.97 (dd,  $J$  = 7.4, 12.3, 1H,  $CH_2N$ ), 3.21 (dd,  $J$  = 5.4, 12.3, 1H,  $CH_2N$ ), 4.18 (m, 1H,  $OCH_2$ ), 4.29 (m, 1H,  $OCH_2$ ), 6.22 (s, 1H,  $NHC=O$ ).

$^{13}C$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $CDCl_3$ ): 27.5 ( $CH_2$ ), 28.7 (3 x  $CH_3$ ), 39.0 (CH), 52.4 ( $CH_2$ ), 67.2 ( $CH_2O$ ), 157.2 (C=O), 178.6 (C=O).

EA: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (230.2) berechnet: C 52.16, H 7.88, N 12.17 gefunden: C 51.61, H 8.39, N 11.68.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-(2-Hydroxyalkyl)-3-pyrazolidinone **105** und **106**:*

Eine Lösung von  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81** (2 mmol) und dem entsprechenden Hydrazin (4 mmol) in Methanol (5 ml) wird rückflußerhitzt (8-36 h) oder gerührt (95° C, 4-45 h in Dioxan/H<sub>2</sub>O, 2:1) entsprechend den in **Tabelle 2** aufgeführten Bedingungen. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum eingengt und das erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt. (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). Im Fall von **106b**, einer halbfesten Verbindung, gelang die Reinigung durch Umkristallisieren aus heißem Aceton.

**(4S,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-(2-hydroxyethyl)-3-pyrazolidinon 105a:**

Ausbeute: 86 %, farbloses Öl, (DV, 80:20), R<sub>f</sub> = 0,44 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28,4° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,42.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.66 (m, 1H, CHC=O), 3.37 (dd, J = 3.4, 9.3, 1H, CHN), 3.75 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.81 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.04 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.24 (m, 1H, OCH), 8.61 (s, 1H, NHC=O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 25.2 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 74.1 (CH), 110.0 (C), 178.8 (C=O).

HR-MS: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 230.12665; gefunden: 230.12666.

**(4S,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-3-pyrazolidinon 105b:**

Ausbeute: 56 %, farbloses Öl, (DV, 83:17), R<sub>f</sub> = 0,26 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -19,7° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,25.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.49 (m, 1H, CHC=O), 2.91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd, J = 3.3, 9.0, 1H, CHN), 3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.70 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.95 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.14 (m, 1H, OCH).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 24.5 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (NCH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 60.4, 65.2 (CH<sub>2</sub>), 74.3 (CH), 108.9 (C), 172.9 (C=O).

HR-MS: C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 244.14230; gefunden: 244.14231.

**(4S,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-(2-hydroxyethyl)-1,2-dimethyl-3-pyrazolidinon 105c:**

Ausbeute: 41 %, farbloses Öl, (DV, 68:32), R<sub>f</sub> = 0,31 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,27.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, MeOD): 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.73 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.42 (m, 1H, CHC=O), 2.62 (s, 3H, CHNCH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>C=O), 3.20 (m, 1H, CHN), 3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.67, (dd, J = 7.1, 8.0, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.90 (dd, 1H, J = 7.1, 8.0, OCH<sub>2</sub>CH), 4.05 (m, 1H, OCH).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, MeOD): 24.5 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (NCH<sub>3</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (CH), 44.7 (NCH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 67.9 (CH), 78.0 (CH), 109.4 (C), 172.7 (C=O).

HR-MS:  $C_{12}H_{22}N_2O_4$  berechnet: 258.1579; gefunden: 258.1576.

**(4*S*,5*R*)-5-[(2*S*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-4-(2-hydroxyethyl)-3-pyrazolidinon 105e:**

Ausbeute: 61 %, farbloses Öl, (DV, 76:24),  $R_f = 0,34$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 8:2); Minderisom.  $R_f = 0,37$ .

$^1H$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $DMSO-D_6$ ): 1.21-1.62 (m, 10H,  $CH_2$ ), 1.84 (m, 2H,  $CH_2CH_2CH$ ), 2.68 (m, 1H,  $CHC=O$ ), 3.34 (m, 1H, CHN), 3.66 (m, 1H,  $OCH_2CH$ ), 3.80 (m, 2H,  $OCH_2CH_2$ ), 3.99 (m, 1H,  $OCH_2CH$ ), 4.19 (m, 1H, OCH), 8.71 (s, 1H,  $NHC=O$ ).

$^{13}C$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $DMSO-D_6$ ): 23.7 ( $CH_2$ ), 24.0 ( $CH_2$ ), 25.1 ( $CH_2$ ), 32.0 ( $CH_2$ ), 34.3 ( $CH_2$ ), 36.1 ( $CH_2$ ), 44.8 (CH), 61.6 ( $CH_2$ ), 62.0 (CH), 65.8 ( $CH_2$ ), 73.1 (CH), 109.6 (C), 181.2 (C=O).

HR-MS:  $C_{13}H_{22}N_2O_4$ : berechnet: 270.15795; gefunden: 270.15790.

**(4*S*,5*R*)-5-[(2*S*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-4-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-3-pyrazolidinon 105f:**

Ausbeute: 54 %, farbloses Öl, (DV, 60:40),  $R_f = 0,36$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9:1); Minderisom.:  $R_f = 0,40$ .

$^1H$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $CDCl_3$ ): 1.31-1.58 (m, 10H,  $CH_2$ ), 1.74 (m, 2H,  $CH_2CH_2CH$ ), 2.73 (m, 1H,  $CHC=O$ ), 2.98 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.26 (m, 1H, CHN), 3.66 (dd,  $J = 6.8, 8.2$  1H,  $OCH_2CH$ ), 3.76 (m, 2H,  $OCH_2CH_2$ ), 4.00 (dd,  $J = 6.8, 8.2$ , 1H,  $OCH_2CH$ ) 4.22 (dd,  $J = 3.4, 6.8$ , 1H, OCH).

$^{13}C$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $CDCl_3$ ): 23.6 ( $CH_2$ ), 23.9 ( $CH_2$ ), 25.0 ( $CH_2$ ), 31.5 ( $CH_3$ ), 31.5 ( $CH_2$ ), 34.16( $CH_2$ ), 35.95 ( $CH_2$ ), 44.90 (CH), 61.35 ( $CH_2$ ), 61.56 (CH), 65.28 ( $CH_2$ ), 72.92 (CH), 110.4 (C), 174.2 (C=O).

HR-MS:  $C_{14}H_{24}N_2O_4$  berechnet: 284.17360; gefunden: 284.17361.

**(4*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-(Benzyloxy)-2-hydroxyethyl]-4-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-3-pyrazolidinon 106a:**

Ausbeute: 67 %, farbloses Öl, (DV, 69:31),  $R_f = 0,42$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9:1); Minderisom.:  $R_f = 0,41$ .

$^1H$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $CDCl_3$ ): 1.65 (m, 2H,  $CH_2CH_2CH$ ), 2.62 (m, 1H,  $CHC=O$ ), 2.91 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.23 (m, 1H, CHN), 3.51 (m, 2H, OCH), 3.63 (m, 2H,  $HOCH_2$ ), 3.74 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.47 (d, 1H,  $J = 11.4$ ,  $OCH_2$ -arom.), 4.69 (d, 1H,  $J = 11.4$ ,  $OCH_2$ -arom.), 7.21-7.31 (m, 5H, CH-arom.).

$^{13}C$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $CDCl_3$ ): 31.2 ( $CH_2$ ), 31.4 ( $CH_3$ ), 44.1 (CH), 61.2 ( $CH_2$ ), 61.6 ( $CH_2$ ) 62.5 (CH), 72.6 ( $CH_2$ ), 75.0 (CH), 128.0 -128.7 (3 x CH-arom.), 137.3 (C), 174.1 (C=O).

HR-MS:  $C_{15}H_{22}N_2O_4$  berechnet: 294.1579; gefunden: 294.1581.

**(4*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-4-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-3-pyrazolidinon (Produkt mit einem Molekül Aceton) 106b:**

Ausbeute: 88 %, farblose Kristalle, (DV, 88:12),  $F_p = 123-124$  °C (Kristalle zersetzen sich beim Stehen an der Luft nach einem Tag, sind aber für mehrere Wochen in einer Suspension mit Aceton bei 4°C stabil)  $R_f = 0,21$  ( $CHCl_3/MeOH$ , 9:1),  $[\alpha]_D^{20} = +46,4^\circ$  ( $CHCl_3$ ); Minderisom.:  $R_f = 0,24$ .

$^1H$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $CDCl_3$ ): 1.03 (d,  $J = 6.6$ , 3H,  $CH_3$ ), 1.63 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH$ ), 1.75 (m, 1H,  $CH_2CH_2CH$ ), 2.16 (s, 6H, Aceton), 2.29 (m, 1H,  $CHC=O$ ), 2.68 (m, 1H, CHN), 3.22 (d,  $J = 13.3$ , 2H,  $CH_2N$ ), 3.30 (m, 1H,  $CH_3CH$ ), 3.63 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.73 (d,  $J = 13.3$ , 2H,  $CH_2N$ ), 7.16-

7.28 (m, 10H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.5 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (Aceton), 33. (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH), 54.0 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH), 127.7, 128.9, 129.4 (CH-arom.), 139.7 (C), 177.8 (C=O), 207.5 (Aceton).

**Kristalldaten** für **106b** \* CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> bei 180 K: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, M = 411,53, STOE Stadi4 Diffraktometer, Mo-K<sub>α</sub> Strahlung (λ = 0,71073 Å). P 21 (monoklinisch), a = 11,209(3) Å, b = 8,173(2) Å, c = 13,540(3) Å, V = 1170,4(5) Å<sup>3</sup>, Z = 2, D<sub>c</sub> = 1,168 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 444, μ (Mo-K<sub>α</sub>) = 0,077 mm<sup>-1</sup>, 2,88° < Θ < 25,25°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0723 für alle 7178 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0356 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0302, Restelektronendichten: 0,133 und -0,125 e/Å<sup>3</sup>. CCDC-Nummer: 102544.

**(4S,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-(3-hydroxypropyl)-3-pyrazolidinon 105g:**

**Ausbeute:** 98 %, farbloses Öl, (DV, 84:16), R<sub>f</sub> = 0,37 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,34.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.14 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.61 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.40 (m, 1H, CHC=O), 3.30 (m, 1H, CHN), 3.59 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.76 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.99 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.21 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 24.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 44.01 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 76.0 (CH), 110.3 (C), 178.6 (C=O).

**EA:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (244.3) berechnet: C 54.08, H 8.25, N 11.47; gefunden: C 53.77, H 8.60, N 10.95.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-(2-Hydroxyalkyl)-1-tosyl-3-pyrazolidinone 105d, 105h und 106c durch N-Tosylierung:**

p-Toluensulfonylchlorid (190 mg, 1 mmol) wird in kleinen Portionen zu einer auf 0° C gekühlten Lösung aus dem entsprechenden Pyrazolin **105a**, **105g** bzw. **106b** (1 mmol) und trockenem Pyridin (4 ml) gegeben. Man läßt die Lösung stehen (3 d, 4 °C) und quencht dann mit 50 ml Phosphatpuffer (ph 7, 0°C). Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur (1 h) wird die Mischung mit Ether (2 x 30 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und chromatographisch gereinigt.

**(4S,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-(2-hydroxyethyl)-1-[(4-phenylmethyl)-sulfonyl]-3-pyrazolidinon 105d:**

**Ausbeute:** 57 %, farblose Kristalle, Fp = 138-140 °C (Toluol), R<sub>f</sub> = 0,24 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +33.7° (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, DMSO-D<sub>6</sub>): -0.06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 0.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (m, 1H, CHC=O), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-arom.), 3.15 (dd, J = 5.1, 10.0, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.82 (m, 1H, CHN), 3.99 (d, J = 6.9, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.13 (m, 1H, OCH), 4.39 (s, 1H, OH), 7.47 (d, J = 8.2, 2H, CH-arom.) 7.71 (d, J = 8.2, 2H, CH-arom.), 10.86 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, DMSO-D<sub>6</sub>): 21.4 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH), 58.4 (CH<sub>2</sub>O), 63.2 (CHN), 64.8 (CH<sub>2</sub>O), 77.8 (CHO), 108.9 (C), 129.6 (CH), 130.2 (C), 130.3 (CH), 145.9 (C), 176.2 (C=O).

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (384.2) berechnet: C 53.11, H 6.29, N 7.29; gefunden: C 53.47, H 6.60, N 6.98.

**Kristalldaten** für **105d** bei 200 K:  $C_{17}H_{24}N_2O_6S$ ,  $M = 384.44$ , STOE Ipds Diffraktometer, Mo- $K_\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). P 21 (monoklinisch),  $a = 10.695(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.990(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.373(3)$ ,  $V = 967.6(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_c = 1.320 \text{ g/cm}^3$ ,  $F(000) = 408$ ,  $\mu (\text{Mo-}K_\alpha) = 0.202 \text{ mm}^{-1}$ ,  $2.75^\circ < \Theta < 26.07^\circ$ . Die Struktur wurde auf  $F^2$  verfeinert (Programm SHELX),  $wR_2 (\text{all}) = 0.1067$  für alle 7863 Reflexe,  $R_1 (\text{all}) = 0.0525$  und  $R_1 (\text{obs}) = 0.0440$ , Restelektronendichten:  $0.261$  und  $-0.335 \text{ e/\AA}^3$ . CCDC-Nummer: 102543.

**(4S,5R)-5-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-(2-hydroxypropyl)-1-[(4-phenylmethyl)sulfonyl]-3-pyrazolidinon 105h:**

**Ausbeute:** 72 %, farblose Kristalle,  $F_p = 75-77^\circ \text{C}$  (Toluol),  $R_f = 0.27$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 95:5),  $[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 0.85 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-arom.}$ ), 2.32 (m, 1H,  $\text{CHC=O}$ ), 3.19 (t,  $J = 6.3$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.59 (t,  $J = 3.2$ , 1H, CHN), 3.92 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 4.12 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 7.24 (d,  $J = 8.0$ , 2H, CH-arom.) 7.63 (d,  $J = 8.0$ , 2H, CH-arom.), 8.9 (s, 1H, NH).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 (CH), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 76.9 (CH), 110.1 (C), 129.0 (2 x CH), 130.6 (2 x CH), 132.4 (C), 146.5 (C), 176.5 (C=O).

**EA:**  $C_{18}H_{26}N_2O_6S$  (398.4) berechnet: C 54.26, H 6.58, N 7.03; gefunden: C 53.89, H 6.75, N 6.77.

**(4R,5S)-5-[(1S)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-4-(2-hydroxyethyl)-1-[(4-phenylmethyl)sulfonyl]-3-pyrazolidinon 106c:**

**Ausbeute:** 72 %, farblose Kristalle,  $F_p = 164-166^\circ \text{C}$  (H/EE, 6:4),  $R_f = 0.17$  (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = -20.5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{DMSO-}D_6$ ): -0.04 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 0.86 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.27 (d,  $J = 6.7$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (m, 1H,  $\text{CHC=O}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-arom.}$ ), 2.69 (m, 1H, CHN), 3.30 (d,  $J = 13.3$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.37 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.74 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.81 (d,  $J = 13.3$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.29 (m, 10H, CH-arom.), 7.48 (d,  $J = 8.1$ , 2H, CH-arom.), 7.69 (d,  $J = 8.1$ , 2H, CH-arom.) 10.96 (s, 1H, NH).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{DMSO-}D_6$ ): 10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 (CH), 55.0 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.1 (CH), 127.2, 128.5, 129.4, 129.9, 130.3 (CH-arom.), 130.3 (C), 140.0 (C), 145.6 (C), 176.0 (C=O).

**EA:**  $C_{28}H_{33}N_3O_4S$  (507.6) berechnet: C 66.25, H 6.55, N 8.28; gefunden: C 65.81, H 6.57, N 7.97.

### 6.3 Umsetzungen mit Nitromethan

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Nitroethylactonen 113, 115, 117 und 118 durch Michael-Addition von Nitromethan:*

Zu einer Lösung aus  $\alpha$ -Ylidenlacton **81** bzw. **112** (1,5 mmol) in der angegebenen Menge Nitromethan werden 2 Tropfen DBU zugegeben. Die Mischung wird gerührt unter den in **Tabelle 3** angegebenen Bedingungen. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wird das anfallende Isomerengemisch mittels Flashchromatographie gereinigt und getrennt.

#### **3-(2-Nitroethyl)dihydro-2(3H)-furanon 115:**

Ausbeute: 86 %, hellgelbe Kristalle, Fp = 49-50 °C (H/EE, 2:1), R<sub>f</sub> = 0,34 (H/EE, 1:1), 75 ml Nitromethan.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.86 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.32 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.53 (m, 1H, CHC=O), 4.07 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.25 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 27.8 (CH<sub>2</sub>), 28.8, (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 177.8 (C=O).

EA: C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (159.13) berechnet: C 45.28, H 5.70, N 8.78; gefunden: C 44.92, H 5.76, N 8.77.

#### **(3aR,6aS,9aS,9bR)-6,9-Dimethylen-3-(2-nitroethyl)decahydroazuleno[4,5-b]furan-2(3H)-on 113:**

Ausbeute: 90 %, farblose Kristalle, Fp = 90-92 °C (H/EE, 2:1), R<sub>f</sub> = 0,39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -13,4° (CHCl<sub>3</sub>), 75 ml Nitromethan.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHC<sub>q</sub>), 2.23 (m, 1H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 1H, OCHCH), 2.29 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.43 (m, 1H, CHC=O), 2.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.74 (m, 1H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>), 2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.00 (m, 1H, C<sub>q</sub>CH), 3.08 (m, 1H, C<sub>q</sub>CH), 4.15 (t, 1H, J = 9.2, CHO), 4.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.99, 5.07 (d, 2H, J = 29.2, CH<sub>2</sub>=CH), 5.22, 5.34 (d, 2H, J = 33.8, CH<sub>2</sub>=CH).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 26.2 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH), 47.1 (CH), 47.8 (CH), 51.8 (CH), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 85.5 (CH), 109.4 (CH<sub>2</sub>=), 112.3 (CH<sub>2</sub>=), 149.3 (C=), 151.4 (C=), 176.9 (C=O).

EA: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (291.34) berechnet: C 65.96, H 7.27, N 4.81; gefunden: C 65.69, H 7.40, N 4.74.

#### **(3S)-3-[(1S)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-nitroethyl]dihydro-2(3H)-furanon 117a:**

Ausbeute: 85 %, farblose Kristalle, (DV, 41:15:44), Fp = 85-86 °C (H/EE, 2:1), R<sub>f</sub> = 0,28 (Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2,5:97,5), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -32,1° (CHCl<sub>3</sub>), 5 ml Nitromethan; Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,20).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.88 (m, 1H, CHC=O), 2.96 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 3.82 (dd, 1H, J = 5.9, 8.7, CHCH<sub>2</sub>O), 4.21 (dd, 1H, 5.9/8.7, CHCH<sub>2</sub>O), 4.28 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.31 (m, 1H, OCH), 4.50 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),



4.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 24.4 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 39.7 (CH), 40.2 (CH), 66.6 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 73.7 (CH<sub>2</sub>), 74.2 (CH), 109.9 (C<sub>q</sub>), 176.9 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> (259.25) berechnet: C 50.96, H 6.61, N 5.40; gefunden: C 50.92, H 6.68, N 5.14.

**Kristalldaten** für **117a** bei 180 K: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>, M = 259.26, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K<sub>α</sub> Strahlung (λ = 0,71073 Å). P 21 (orthorhombisch), a = 5,554(6) Å, b = 13,64(3) Å, c = 16,19(2) Å, V = 1227(3) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1.404 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 552, μ (Mo-K<sub>α</sub>) = 0,115 mm<sup>-1</sup>, 1,95° < Θ < 26,00°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0670 für alle 5362 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0501 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0337, Restelektronendichten: 0,133 und -0,179 e/Å<sup>3</sup>. CCDC-Nummer: 133192.

**(3S)-3-[(1S)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-nitroethyl]tetrahydro-2H-pyran-2-on 117b:**

**Ausbeute:** 96 %, farblose Kristalle, (DV, 56:17:27), Fp = 46-47 °C (H/EE, 2:1), R<sub>f</sub> = 0,26 (Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:100), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -52,3° (CHCl<sub>3</sub>), 5 ml Nitromethan; Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,22.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.59 (m, 1H, CHC=O), 2.98 (dd, 1H, 4.2/8.3, CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 3.68 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.09 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.25 (m, 1H, OCH), 4.29 (m 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.41 (dd, 1H, J = 8.6, 13.5, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.57 (dd, 1H, J = 4.3, 13.5, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 21.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH), 41.0 (CH), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 73.6 (CH<sub>2</sub>), 74.6 (CH), 109.8 (C<sub>q</sub>), 172.3 (C=O).

EA: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (273.29) C 53.50, H 7.01, N 5.13; gefunden: C 52.97, H 7.00, N 5.42.

**(3S)-3-[(1R,2S)-2-(Dibenzylamino)-1-(nitromethyl)propyl]dihydro-2(3H)-furanon 118:**

**Ausbeute:** 75 %, weißer, wachsartiger Feststoff, (DV, 61:39), R<sub>f</sub> = 0,16 (H/EE, 7:3), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3,4° (CHCl<sub>3</sub>), 7 ml Nitromethan; Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,20.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.09 (d, 3H, 7.0, CH<sub>3</sub>), 1.64 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.53 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 2.70 (m, 1H, CHC=O), 3.06 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 3.17 (d, 2H, J = 13.1, CH<sub>2</sub>NCH), 3.75 (d, 2H, J = 13.1, CH<sub>2</sub>NCH), 3.88 (q, 1H, J = 6.7, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.03 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.22 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.65 (dd, 1H, J = 4.6, 13.4, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 7.14-7.26 (m, 10H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 9.9 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH), 39.8 (CH), 53.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 53.7 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (CH<sub>2</sub>), 127.3, 128.5, 129.2, (10 x CH-arom.), 138.8 (C<sub>q</sub>), 177.0 (C=O).

EA: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (382.46) berechnet: C 69.09, H 6.85, N 7.32; gefunden: C 68.97, H 7.14, N 7.26.

### 6.3.1 Ringtransformationen der Nitrolactonverbindungen

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-(2-Hydroxyalkyl)-lactame 119, 120, 121 und 122:*

Zu einer Lösung aus 2-( $\beta$ -Nitroalkyl)-lacton **113**, **115**, **117** bzw. **118** (0,5 mmol) in trockenem Ethanol (15 ml) wird *Raney*-Ni (ca. 100 mg) zugegeben und die Lösung anschließend in einen Autoklaven überführt. Die Mischung wird entsprechend den Bedingungen gemäß **Tabelle 4** unter unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird durch eine Celiteschicht abgefrittet (1 cm), eingengt und mittels Flashchromatographie gereinigt.

#### 3-(2-Hydroxyethyl)-2-pyrrolidinon **120**:

Ausbeute: 99 %, farblose Kristalle, Fp = 39-40 °C (EE),  $R_f$  = 0,13 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.63 (m, 1H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.88 (m, 1H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.49 (m, 1H, CHC=O), 3.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.66 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>), 4.57 (dd, 1H,  $J$  = 3.8, 6.9, OH), 7.37 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 28.3 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 181.6 (C=O).

EA: C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (129.15) berechnet: C 55.80, H 8.58, N 10.84; gefunden: C 55.54, H 8.71, N 10.70.

#### (3R)-3-[(3aS,4S,5S,8aS)-4-Hydroxy-3,8-dimethyldecahydro-5-azulenyl]-2-pyrrolidinon **119**:

Ausbeute: 72 %, farblose Kristalle, Fp = 183-184 °C (EE),  $R_f$  = 0,25 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5),  $[\alpha]_D^{20}$  = -17,1° (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 1.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 1.84 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.86 (m, 1H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.93 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 1.99 (m, 1H, C<sub>q</sub>CH), 2.06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.29 (m, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.72 (m 1H, CHCHOH), 2.83 (m, 1H, CHO), 3.05 (m, 1H, CHOH), 3.16 (m, 1H, CHCHC=O), 3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.64, 4.75 (d, 2H, 3.3, CH<sub>2</sub>=), 5.01, 5.07 (d, 2H,  $J$  = 16.8, CH<sub>2</sub>=).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 22.0 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH), 46.6 (CH), 47.5 (CH), 55.5 (CH), 67.5 (CH), 110.3 (CH<sub>2</sub>=), 111.4 (CH<sub>2</sub>=), 152.5 (C<sub>q</sub>), 153.4 (C<sub>q</sub>), 181.2 (C=O).

EA: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (261.36) berechnet: C 73.52, H 8.87, N 5.36; gefunden: C 73.30, H 8.53, N 5.16.

Kristalldaten für **119** bei 180 K: : C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>, M = 261.35, (orthorhombisch), STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda$  = 0,71073 Å). P 21 (orthorhombisch) a = 5,8215(18) Å, b = 13,581(4) Å, c = 18,669(4) Å, V = 1476.0(7) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1.176 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 568,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0.077 mm<sup>-1</sup>, 2,18° <  $\Theta$  < 26,09°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,1051 für alle 2736 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0638 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0425, Restelektronendichten: 0,143 und -0,143 e/Å<sup>3</sup>. CCDC-Nummer: 133191.

**(3S,4S)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidinon 121a:**

Ausbeute: 62 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,26$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1),  $[\alpha]_D^{20} = -38,5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (m, 2H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.29 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.36 (m, 1H,  $\text{CHC=O}$ ), 3.28 (t, 1H,  $J = 9.9$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.40 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.53 (dd, 1H,  $J = 7.0, 8.1$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.72 (m, 2H,  $\text{HOCH}_2$ ), 4.00 (dd, 1H,  $J = 6.3, 8.1$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 4.12 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.39 (q, 1H,  $J = 3.7$ , OH), 6.97 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.5 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 (CH), 43.5 (CH), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 75.6 (CH), 109.2 ( $\text{C}_q$ ), 180.4 ( $\text{C=O}$ ).

EA:  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (229.26) berechnet: C 57.63, H 8.35, N 6.11; gefunden: C 57.11, H 8.42, N 6.28.

**(3S,4S)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-2-pyrrolidinon 121b:**

Ausbeute: 61 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,17$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1),  $[\alpha]_D^{20} = -32,8^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 (m, 2H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHC=O}$ ), 2.19 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHC=O}$ ), 2.26 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 3.12 (s, 1H, OH), 3.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.37 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.52 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.57 (m, 2H,  $\text{HOCH}_2$ ), 3.99 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.06 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 6.87 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 (CH), 43.1 (CH), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 ( $\text{CH}_2$ ), 76.6 (CH), 109.1 ( $\text{C}_q$ ), 179.9 ( $\text{C=O}$ ).

EA:  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (243.29) berechnet: C 59.24, H 8.70, N 5.76; gefunden: C 58.92, H 8.63, N 5.39.

**(3S,4R)-4-[(1S)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-3-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidinon 122:**

Ausbeute: 61 %, farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 168-169^\circ\text{C}$  (EE),  $R_f = 0,17$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 95:5),  $[\alpha]_D^{20} = -12,1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (d, 3H,  $J = 6.3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (m, 1H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.44 (m, 1H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.30 (m, 1H,  $\text{CHC=O}$ ), 2.56 (dd, 1H,  $J = 7.6, 17.9$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.71 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.95 (t, 1H,  $J = 10.3$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.22 (d, 2H,  $J = 13.6$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}$ ), 3.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.58 (m, 2H,  $\text{HOCH}_2$ ), 3.65 (d, 2H,  $J = 13.6$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}$ ), 6.89 (s, 1H, NH), 7.11-7.23 (m, 10H, CH-arom.).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 41.6 (CH), 43.8 (CH), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.0 (CH), 53.4 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 127.1, 128.4, 128.6, (CH-arom.), 139.6 ( $\text{C}_q$ ), 181.8 ( $\text{C=O}$ ).

EA:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  (352.47) berechnet: C 74.97, H 8.01, N 7.95; gefunden: C 74.76, H 7.81, N 7.72.

Kristalldaten für **122** bei 180 K:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 352,46$ , STOE Ipds Diffraktometer, Mo- $\text{K}_\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). P 21 (orthorhombisch),  $a = 14,062(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 16,5231(16) \text{ \AA}$ ,  $c = 8,415(2) \text{ \AA}$ ,  $V = 1955,2(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_c = 1,197 \text{ g/cm}^3$ ,  $F(000) = 760$ ,  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,077 \text{ mm}^{-1}$ ,  $2,72^\circ < \Theta < 24,04^\circ$ . Die Struktur wurde auf  $F^2$  verfeinert (Programm SHELX),  $wR_2(\text{all}) = 0,1706$  für alle 1701 Reflexe,  $R_1(\text{all}) = 0,0841$  und  $R_1(\text{obs}) = 0,0642$ , Restelektronendichten: 0,316 und  $-0,305 \text{ e/\AA}^3$ . CCDC-Nummer: 133190.

## 6.4 Umsetzungen mit o-Aminothiophenol

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-[(2-Aminophenyl)sulfanyl]methyl]lactonen **130** und **131** durch Michael-Addition von o-Aminothiophenol:*

Zu einer Lösung aus BuLi (0,1 mmol) in trockenem THF (5 ml) wird über einen Zeitraum von 5 min bei 0°C eine Lösung aus o-Aminothiophenol **128** (10 mmol) in trockenem THF (10 ml) langsam zugetropft. Man läßt 30 min bei 0° C rühren und kühlt anschließend auf –78° C ab. Bei dieser Temperatur wird langsam eine Lösung von  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81** (1 mmol) in trockenem THF (5 ml) zugegeben. Man läßt über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur auftauen und quencht mit 10 ml NaOH (2 M). Die Reaktionsmischung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3 x 30 ml) und anschließend die vereinten organischen Phasen nochmals kräftig mit 10 ml NaOH (2 M) gegengeschüttelt. Die separierte organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Die sich anschließende Flashchromatographie liefert die reinen Produkte in den angegebenen Ausbeuten.

### **(3R)-3-[(S)-[(2-Aminophenyl)sulfanyl][(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]dihydro-2(3H)-furanon **130a**:**

Ausbeute: 94 %, farblose Kristalle, (DV, 73:27), Fp = 129-131 °C (H/EE, 8:2), R<sub>f</sub> = 0,37 (H/EE, 7:3); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,27.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.21 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.33 (m, 1H, CHS), 3.49 (q, 1H, J = 2.9, CHC=O), 3.92 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.39 (m, 1H, OCH), 4.55 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.56 (m, 2H, CH-arom.), 7.0-7.3 (m, 2H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 23.9 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (CH), 48.4 (CH), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 109.0 (C<sub>q</sub>), 112.9, 115.2, 118.0, 130.9, 136.9, 149.0 (C-arom.), 178.4 (C=O)

### **(3R)-3-[(S)-[(2-Aminophenyl)sulfanyl][(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-2-on **130b**:**

Ausbeute: 91 %, farblose Kristalle, (DV, 82:18), Fp = 141-143 °C (H/EE, 8:2), R<sub>f</sub> = 0,32 (H/EE, 7:3); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,24.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHC=O), 1.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.08 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.25 (m, 1H, CHS), 3.75 (m, 1H, CHC=O), 3.86 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.17 (m, 1H, OCH), 4.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.53 (m, 2H, CH-arom.), 7.0-7.28 (m, 2H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 20.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 42.4 (CH), 50.0 (CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 77.5 (CH), 108.7 (C<sub>q</sub>), 113.4, 115.1, 117.8, 130.7, 136.8, 149.1, (C-arom.), 172.9 (C=O).

Kristalldaten für **130b** bei 180 K: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S, M = 337.42, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda$  = 0,71073 Å). P 21 (orthorhomisch), a = 8,4661(11) Å, b = 8,5523(12) Å, c = 23,031(5) Å, V = 1667,5 (6) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1,344 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 720,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0,077 mm<sup>-1</sup>, 2,54° <  $\Theta$  < 25,24°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0652 für alle 7304 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0363 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0295, Restelektronend.: 0,285 und –0,162 e/Å<sup>3</sup>.

**(3R)-3-[(1S,2S)-1-[(2-Aminophenyl)sulfanyl]-2-(dibenzylamino)propyl]dihydro-2(3H)-furanon 131:**

Ausbeute: 97 %, weißer, wachsartiger Feststoff, (DV, 91:9),  $R_f = 0,28$  (H/EE, (8:2); Minderisom.:  $R_f = 0,24$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.16 (d, 3H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.34 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.93 (m, 1H, CHS), 2.99 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.44 (d, 2H,  $J = 14$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.68 (d, 2H,  $J = 14$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.93 (m, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 4.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.28 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.30 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.46-7.23 (m, 10H, CH-arom.).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.3 (CH), 50.4 (CH), 54.6 (2x $\text{CH}_2$ ), 57.2 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 114.8, 115.2, 118.1, 126.9, 128.3, 128.8, 130.4, 136.9, 139.6, 149.0, (C-arom.), 178.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

#### 6.4.1 Ringtransformationen der Sulfanyllactone zu Benzothiazepinonen

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 3-Hydroxyalkyl-4-benzothiazepinone **134** und **135** durch Ringtransformation mit Ethylmagnesiumbromid:*

Eine Lösung aus trockenem THF (20 ml) und der Additionsverbindung **130** bzw. **131** (0,5 mmol) werden auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird bei 0 °C langsam Ethylmagnesiumbromid (1 M in Ether, 1,5-2,0 ml) zugegeben und über einen Zeitraum von 1-1,5 h (s. **Tabelle 6**) unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Quenchen (5 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{gesätt}}$ / $\text{NH}_4\text{OH}_{25\% \text{ig}}$ , 9:1) werden der Mischung unter Rühren ca. 5g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zugefügt. Die Suspension wird nach 5 min Stehenlassen über eine Schicht aus Celite/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 1:1 abgesaugt. Man spült nach (1 x EE, 1 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , je 30 ml), trocknet die Lösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt durch Flashchromatographie.

**(2S,3R)-2-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on 134a:**

Ausbeute: 86 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,41$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -123,5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.72 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.97 (s, 1H, OH), 2.22 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.00 (dd, 1H,  $J = 5.2, 4.1$ , CHS), 3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.98 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.06 (m, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 4.42 (q, 1H,  $J = 6.5$ , CHO), 7.0-7.52 (m, 4H, CH-arom.), 8.26 (s, 1H,  $\text{NHC}=\text{O}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 (CH), 55.7 (CH), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 75.6 (CH), 109.1 ( $\text{C}_q$ ), 123.1, 126.4, 126.8, 129.8, 135.1, 140.6 (C-arom.), 174.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EA:  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  (323.40) berechnet: C 59.42, H 6.54, N 4.33, S 9.91; gefunden: C 59.01, H 6.22, N 4.19, S 9.78.

**(2*S*,3*R*)-2-[(4*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-on 134b:**

Ausbeute: 82 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,38$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1),  $[\alpha]_D^{20} = -110,8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, *J*/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC=O), 1.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC=O), 2.39 (s, 1H, OH), 2.78 (m, 1H, CHC=O), 3.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.03 (d, 2H, *J* = 6.4, CHCH<sub>2</sub>O), 4.13 (t, 1H, *J* = 5.6, CHS), 4.41 (q, 1H, *J* = 6.4, CHO), 7.01-7.53 (m, 4H, CH-arom.), 8.61 (s, 1H, NHC=O).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH), 55.7 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 75.4 (CH), 108.8 (C<sub>q</sub>), 123.1, 126.4, 127.0, 129.8, 135.2, 140.7 (C-arom.), 174.3 (C=O).

EA: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S (337.43) berechnet: C 61.51, H 6.87, N 4.15, S 9.50; gefunden: C 61.28, H 7.10, N: 3.89, S 9.46

**(2*S*,3*R*)-2-[(1*S*)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-on 135:**

Ausbeute: 87 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,23$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5),  $[\alpha]_D^{20} = -110,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, *J*/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (d, 3H, *J* = 6.4, CH<sub>3</sub>), 1.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.74 (s, 1H, OH), 2.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.01 (dt, 1H, *J* = 7.9, 3.8, CHS), 3.18 (dt, 1H, *J* = 6.5, 3.8, CHC=O), 3.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.31 (d, 2H, *J* = 13.7, CH<sub>2</sub>N), 3.75 (d, 2H, *J* = 13.7, CH<sub>2</sub>N), 3.90 (q, 1H, *J* = 4.1, CHN), 6.85-7.50 (m, 4H, CH-arom.), 8.07 (s, 1H, NHC=O).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 12.4 (CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH), 53.9 (2xCH<sub>2</sub>), 57.0 (CH), 59.4 (CH), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 122.4, 125.7, 126.8, 128.0, 128.3, 128.6, 129.4, 130.6, 134.2, 139.0 (C-arom.), 174.3 (C=O).

EA: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (446.60) berechnet: C 72.61, H 6.77, N 6.27, S 7.18; gefunden: C 72.13, H 6.63, N 5.84, S 6.75.

## 6.5 Additionen von Diazoverbindungen

*Diazomethan:* Die Darstellung einer 1 M Lösung in Ether erfolgte aus N-Methyl-N-Nitroso-4-toluolsulfonsäureamid (Diazald®) mittels einer Destillationsanlage „Diazald-Kit der Firma Aldrich [167].

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der  $\Delta^1$ -Pyrazoline **140** und **141** durch Addition von Diazomethan:*

Zu einer gekühlten Lösung (s. **Tabelle 7**) von  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81** (1 mmol) in Ether (10 ml), wird eine frisch bereitete Lösung von Diazomethan (10 mmol, ca 10 ml in Ether) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird über den in **Tabelle 7** angegebenen Zeitraum unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibenden Rückstand anschließend durch Flashchromatographie gereinigt.

### (4R,5R)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-on **140a**:

Ausbeute: 91 %, farblose Kristalle, (DV, 85:15), Fp = 117-118 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, 3:1), R<sub>f</sub> = 0,19 (H/EE, 1:1), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -455,6° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,16.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (ddd, 1H, J = 8.6, 3.8, 2.1, CHCH<sub>2</sub>N), 2.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C), 3.49 (dd, 1H, J = 6.7, 4.6, CHCH<sub>2</sub>O), 3.97 (dd, 1H, J = 6.7, 4.6, CHCH<sub>2</sub>O), 4.02 (m, 1H, CHO), 4.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 24.6 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 72.7 (CH), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 95.8 (C<sub>q</sub>), 109.7 (C<sub>q</sub>), 173.4 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (240.25) berechnet: C 54.99, H 6.71, N 11.66; gefunden: C 55.01, H 6.65, N 11.50.

Kristalldaten für **140a** bei 295 K: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, M = 240,3, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda$  = 0,71073 Å). P 21 (monoklinisch), a = 9,054(2) Å, b = 6,4622(9) Å, c = 10,272(2) Å,  $\beta$  = 99.08(2)°, V = 593,5(2) Å<sup>3</sup>, Z = 2, D<sub>c</sub> = 1,345 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 256,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0,064 mm<sup>-1</sup>, 2,3° <  $\Theta$  < 24,2°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0652 für alle 7437 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0323 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0296, Restelektronendichten: 0,129 und -0,129 e/Å<sup>3</sup>, CSD-Nummer: 410652.

### (4R,5R)-4-[(2S)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-on **140c**:

Ausbeute: 92 %, farblose Kristalle, (DV, 84:16), Fp = 124-125 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, 3:1), R<sub>f</sub> = 0,21 (H/EE, 6:4), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -354,8° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,16.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38-1.51 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 2.49 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C), 3.48 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.98 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.00 (m, 1H, CHO), 4.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 24.1, 24.2, 25.3, 34.5, 36.1 (5xCH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 72.7 (CH), 79.3 (CH<sub>2</sub>), 96.3 (C<sub>q</sub>), 110.7 (C<sub>q</sub>), 173.9 (C=O).

EA: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (280.32) berechnet: C 59.99, H 7.19, N 9.99; gefunden: C 59.61, H 6.83, N 9.67.

**(4R,5R)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]dec-1-en-6-on 140d:**

Ausbeute: 62 %, farblose Kristalle, (DV, 82:18) Fp = 125-126 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, 3:1), R<sub>f</sub> = 0,24 (Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:97), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -424,2° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,19.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C), 2.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 2.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 2.74 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 3.48 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.01 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.06 (m, 1H, CHO), 4.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.63 (dd, 1H, J = 17.6, 8.4, CH<sub>2</sub>N), 4.79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 21.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 70.6 (CH<sub>2</sub>), 72.8 (CH), 79.5 (CH<sub>2</sub>), 96.4 (C<sub>q</sub>), 110.2 (C<sub>q</sub>), 168 (C=O).

EA: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (254.28) berechnet: C 56.68, H 7.13, N 11.02; gefunden: C 56.58, H 7.42, N 10.62.

**(4S,5S)-4-[(1R)-1-(Benzyloxy)-2-hydroxyethyl]-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-on 141a:**

Ausbeute: 89 %, farblose Kristalle, (DV, 86:14), Fp = 102-103 °C (MeOH), R<sub>f</sub> = 0,37 (H/EE, 3:7), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +304,1° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,33.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (s, 1H, OH), 2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C), 2.63 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 3.39 (m, 1H, CHO), 3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.31 (d, 1H, J = 11.8, OCH<sub>2</sub>-arom.), 4.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.59 (d, 1H, J = 11.8, O-CH<sub>2</sub>-arom.), 4.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 4.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 7.11-7.27 (m, 5H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 29.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 79.8 (CH<sub>2</sub>), 96.3 (C<sub>q</sub>), 127.4, 127.8, 128.3, 128.9, 129.0, 138.1 (C-arom.), 174.7 (C=O).

EA: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (290.31) berechnet: C 62.06, H 6.25, 9.65; gefunden: C 61.85, H 6.01, N 9.68.

**(4R,5S)-4-[(1S)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-one 141b:**

Ausbeute: 87 %, farblose Kristalle, (DV, 82:18), Fp = 164-165 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, 1:2), R<sub>f</sub> = 0,28 (H/EE, 7:3), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +152,3° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,22.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (d, 3H, J = 6.4, CH<sub>3</sub>), 1.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 1.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.43 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.59 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 3.21 (d, 2H, J = 13.6, PhCH<sub>2</sub>N), 3.73 (d, 2H, J = 13.6, PhCH<sub>2</sub>N), 4.00 (dd, 1H, J = 18.3, 10.2, NCH<sub>2</sub>CH), 4.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 5.07 (dd, 1H, J = 18.3, 8.5, NCH<sub>2</sub>CH), 7.13-7.28 (m, 10H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 11.5 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH), 52.5 (CH), 53.8 (2xCH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 82.3 (CH<sub>2</sub>), 92.9 (C<sub>q</sub>), 127.4, 128.9, 129.1, 139.6 (C-arom.), 174.8 (C=O).

EA: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (363.45) berechnet: C 72.70, H 6.93, 11.56; gefunden: C 72.68, H 6.90, N 11.19.

Kristalldaten für **141b** bei 295 K: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, M = 363,45, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K<sub>α</sub> Strahlung (λ = 0,71073 Å). P 21 (orthorhombisch), a = 10,7649(14) Å, b = 12,577(2) Å, c = 14,273(2) Å, V = 967,6(4) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1,249 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 776, μ (MoK<sub>α</sub>) = 0,202 mm<sup>-1</sup>, 2,2° < Θ < 26,2°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0753 für alle 11902 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0357 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0311, Restelektronendichten: 0,126 und -0,162 e/Å<sup>3</sup>, CSD-Nummer: 410653.



*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von TMS-Pyrazolin 140b durch Addition von TMS-Diazomethan an  $\alpha$ -Alkylidenlacton 81a:*

Zu einer Lösung aus  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81a** (1 mmol) in Toluol (5 ml) wird eine Lösung von TMS-Diazomethan (0.75 ml, 1,5 mmol, 2 M) zugegeben. Man läßt 96 h bei Raumtemperatur rühren, engt anschließend am Rotationsverdampfer ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt mittels Flashchromatographie (H/EE, 7:3).

**(3R,4R,5R)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(trimethylsilyl)-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-on 140b:**

Ausbeute: 74 %, gelbliches Öl,  $R_f = 0,15$  (H/EE, 7:3).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.00 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3\text{Si}$ ), 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 2.34 (m, 1H,  $\text{CHCHSi}$ ), 3.23 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.80 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.37 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.67 (m, 1H,  $\text{CHSi}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.0 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.5 ( $\text{CH}$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 74.4 ( $\text{CH}$ ), 90.8 ( $\text{CH}$ ), 98.1 ( $\text{C}_q$ ), 111.4 ( $\text{C}_q$ ), 176.0 ( $\text{C=O}$ ).

HR-MS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$  berechnet: ( $\text{M}^+-\text{N}_2$ ) 284.1443; gefunden: 284.1442.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von  $\Delta^2$ -Pyrazolin 143 über Addition von TMS-Diazomethan an  $\alpha$ -Alkylidenlacton 81d:*

Eine Lösung von TMS-Diazomethan (0,5 ml, 1 mmol, 2 M) wird mit einer Lösung aus  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81d** (0,5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) vereinigt und in einen flexiblen Teflon-Schlauch überführt. Man verschließt den Schlauch und läßt ihn 48 h bei 10 kbar in der Hochdruckapparatur. Die Lösung wird anschließend im Vakuum eingeeengt und mittels Flashchromatographie gereinigt (H/EE, 6:4).

**(4R,5S)-4-[(1S)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-7-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]non-2-en-6-on 143:**

Ausbeute: 76 %, farbloses Öl,  $R_f = 0,42$  (H/EE, 1:1), DV (74:26),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +192,1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); Minderisom.:  $R_f = 0,38$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (d, 3H,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.86 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.30 (d, 1H,  $J = 13.7$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.61 (d, 1H,  $J = 10.85$ ,  $\text{CHC}$ ), 3.83 (d, 1H,  $J = 13.7$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.71 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.19 (m, 1H,  $\text{CH=N}$ ), 7.15-7.26 (m, 10H,  $\text{CH-arom.}$ )

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 58.8 ( $\text{CH}$ ), 54.1 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 56.8 ( $\text{CH}$ ), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{C}_q$ ), 127.6, 128.8, 129.1, 139.5 ( $\text{C-arom.}$ ), 147.0 ( $\text{CH=}$ ), 177.3 ( $\text{C=O}$ ).

EA:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  (363.45) berechnet: C 72.70, H 6.93, N 11.56; gefunden: C 72.56, H 6.86, N 11.04.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von  $\alpha$ -Alkylidenbutyrolacton **145**:*

Eine Lösung von  $\Delta^1$ -Pyrazolin **140a** (0.5 mmol) in Toluol (5 ml) wird 5 Tage lang rückflußerhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (H/EE, 6:4).

**3-{1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethylidene}dihydro-2(3H)-furanon **145**:**

Ausbeute: 81 %, farbloses Öl,  $R_f = 0,36$  (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = +31,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 2.16 (t, 3H,  $J = 2.20$ , CH<sub>3</sub>C=C), 2.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 3.58 (t, 1H,  $J = 8.0$ , CHCH<sub>2</sub>O), 4.09 (t, 1H,  $J = 8.0$ , CHCH<sub>2</sub>O), 4.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.68 (t, 1H,  $J = 7.1$ , CHO).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 12.2 (CH<sub>3</sub>), 25.33 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 77.0 (CH), 110.3 (C<sub>q</sub>), 120.6 (C=C), 149.1 (CH<sub>2</sub>), 170 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (321.24) berechnet: C 62.25, H 7.60; gefunden: C 61.90, H 7.55.

## 6.5.1 Reaktionen der Pyrazoline zu Cyclopropylverbindungen

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von  $\alpha$ -Spirocyclopropyllactonen **149** und **150** durch photolytische N<sub>2</sub>-Extrusion an den  $\Delta^1$ -Pyrazolinen **140** und **141**:*

Eine Lösung von  $\Delta^1$ -Pyrazolin **140** bzw. **141** (1 mmol) in entgastem Acetonitril (110 ml) wird mit Breitband-UV-Licht (250-400 nm, Hauptabsorptionsbande bei 330 nm) bei Raumtemperatur bestrahlt (1-2 h, s. **Tabelle 8**). Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das zurückbleibende Rohprodukt durch Flashchromatographie gereinigt (H/EE).

**(1S,3R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxaspiro[2.4]heptan-4-on **149a**:**

Ausbeute: 95 %, farblose Kristalle, Fp = 105-106 °C (Toluol),  $R_f = 0,23$  (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = -74,1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>C), 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>C), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (m, 1H, CHC), 2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 3.59 (dd, 1H,  $J = 7.8, 6.2$ , CHCH<sub>2</sub>O), 3.76 (dd, 1H,  $J = 13.1, 6.1$ , CHO), 4.02 (dd, 1H,  $J = 7.8, 6.2$ , CHCH<sub>2</sub>O), 4.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 18.5 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (C<sub>q</sub>), 25.6 (CH), 26.12 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 75.1 (CH), 109.8 (C<sub>q</sub>), 179.7 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (321.24) berechnet: C 62.25, H 7.60; gefunden: C 61.49, H 7.59.

Kristalldaten für **149a** bei 180 K: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> M = 212,24, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0,71073$  Å). P 21 (orthorhombisch), a = 8,5844(9) Å, b = 10,8689(13) Å, c = 10,272(2) Å, V = 1069,7(2) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1,318 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 456,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0,100 mm<sup>-1</sup>,  $2,6^\circ < \Theta < 26,0^\circ$ . Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0753 für alle 6298 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0376 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0340, Restelektronendichten: 0,159 und -0,176 e/Å<sup>3</sup>, CSD-Nummer: 410654.

**(1R,2R,3R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(trimethylsilyl)-5-oxaspiro[2.4]heptan-4-on 149b:**

Ausbeute: 68 %, farblose Kristalle, (DV, 88:12), Fp = 92-93 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, 1:3), R<sub>f</sub> = 0,31 (H/EE, 7:3),  $[\alpha]_D^{20} = -43,9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,26.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.00 (s, 9H, CH<sub>3</sub>Si), 0.36 (d, 1H, J = 8.7, CHSi), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (dd, 1H, J = 8.7, 5.5, CHCHSi), 2.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 3.60 (dd, 1H, J = 8.0, 6.8, CHCH<sub>2</sub>O), 3.86 (q, 1H, J = 6.1, CHO), 4.06 (dd, 1H, J = 8.0, 6.1, CHCH<sub>2</sub>O), 4.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (3xCH<sub>3</sub>), 22.0 (CH), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (C<sub>q</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 76.5 (CH), 110.5 (C<sub>q</sub>), 180 (C=O).

EA: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Si (284.42) berechnet: C 59.12, H 8.50; gefunden: C 58.89, H 8.84.

**(1R,3R)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxaspiro[2.5]octan-4-on 149c:**

Ausbeute: 89 %, farblose Kristalle, Fp = 112-113 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, 1:2), R<sub>f</sub> = 0,26 (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = -49,7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>C), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (dd, 1H, J = 9.2, 4.0, CHCHC), 1.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 3.54 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.66 (dd, 1H, J = 12.9, 6.3, CHO), 3.92 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 22.7 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (C<sub>q</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (CH), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 70.4 (CH<sub>2</sub>), 75.1 (CH), 109.7 (C<sub>q</sub>), 174.0 (C=O).

EA: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (226.26) berechnet: C 63.70, H 8.02; gefunden: C 63.78, H 7.88.

**(1S,3R)-1-[(1S)-1-(Dibenzylamino)ethyl]-5-oxaspiro[2.4]heptan-4-on 150:**

Ausbeute: 43 %, farblose Kristalle, Fp = 149-150 °C (Toluol), R<sub>f</sub> = 0,35 (H/EE, 7:3),  $[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>C), 1.09 (d, 3H, J = 6.6, CH<sub>3</sub>), 1.39 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>C), 1.57 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 2.11 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.48 (d, 2H, J = 13.7, CH<sub>2</sub>N), 3.71 (d, 2H, J = 13.7, CH<sub>2</sub>N), 4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.11-7.29 (m, 10H, CH-arom.)

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 15.2 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (C<sub>q</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH), 53.3 (CH), 54.1 (2x CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 127.2, 128.6, 129.0, 140.5 (C-arom.), 180.1 (C=O).

EA: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (335.44) berechnet: C 78.77, H 7.51, N 4.18; gefunden: C 79.10, H 7.62, N 4.09.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Spirocyclopropyllacton 144 über Addition von Diazoessigester an α-Alkylidenlacton 81a:*

Eine Lösung aus α-Alkylidenlacton **81a** (1 mmol) und Diazoessigester (1,5 mmol) in Toluol (5 ml) wird 2 Tage rückflußerhitzt. Anschließend engt man das Lösungsmittel unter Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (H/EE, 4:6).

**Ethyl-(1*R*,2*R*,3*S*)-2-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-oxo-5-oxaspiro[2.4]-heptane-1-carboxylat **144**:**

Ausbeute: 70 %, hellgelbes Öl,  $R_f = 0,16$  (H/EE, 4:6), DV (88:12),  $[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (t, 3H,  $J = 3.5$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (m, 1H, CHC=O), 2.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.31 (m, 1H, CHCHC=O), 2.47 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 3.60 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.71 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.72 (m, 1H, CHO), 4.19 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.39 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH), 30.6 (C<sub>q</sub>) 31.8 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 72.3 (CH), 110.2 (C<sub>q</sub>), 167.7 (C=O).

HR-MS: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>: berechnet: 285.1338; gefunden: 285.1338.

## 6.5.2 Ringtransformationen der Pyrazoline zu $\alpha$ -Aminolactamen

*Raney/Nickel*: NaOH (1,1 g) wird in kleinen Portionen zu einer Suspension aus Ni/Al-Legierung (0,7 g) in Wasser (7 ml) gegeben. Die Mischung wird 30 min auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Raney/Nickel abfiltriert und mit Wasser (3 x 10 ml) und anschließend mit trockenem Methanol (20 ml) gewaschen.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der  $\alpha$ -Aminolactame **155** bzw. **156** durch hydrogenolytische Bindungsspaltung und Ringtransformation an den  $\Delta^1$ -Pyrazolinen **140** und **141**:*

Frisch hergestelltes Raney/Nickel (ca. 100 mg) wird mit trockenem Ethanol (10 ml) und dem  $\Delta^1$ -Pyrazolin **140** bzw. **141** in einen Autoklaven überführt. Es wird bei 50 °C und 50 atm H<sub>2</sub>-Druck 20-30 h (s. **Tabelle 9**) gerührt. Die erhaltene Mischung wird über Celite (2 cm) abgefrittet und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt reinigt man mittels Flashchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

**(3*R*,4*R*)-3-Amino-4-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidinon **155a**:**

Ausbeute: 93 %, farblose Kristalle, Fp = 123-124 °C (MeOH),  $R_f = 0,33$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5),  $[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz, DMSO-D<sub>6</sub>): 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 1.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.43 (dt, 1H,  $J = 7.7, 4.4$ , CHCH<sub>2</sub>N), 2.58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.43 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>N), 3.59 (dd, 1H,  $J = 8.3, 6.8$ , CH<sub>2</sub>O), 3.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.12 (dd, 1H,  $J = 8.3, 6.8$ , CH<sub>2</sub>O), 4.42 (m, 1H, CHO), 6.62 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, DMSO-D<sub>6</sub>): 24.9 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH), 58.8 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (C<sub>q</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 73.4 (CH), 109.2 (C<sub>q</sub>), 180.7 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (244.28) berechnet: C 54.08, H 8.25, N 11.47; gefunden: C 53.74, H 8.07, N 11.67.

**(3R,4R)-3-Amino-4-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-2-pyrrolidinon 155b:**

Ausbeute: 44 %, farblose Kristalle, Fp = 129-130 °C (MeOH),  $R_f = 0,19$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1),  $[\alpha]_D^{20} = -23,9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, DMSO-D<sub>6</sub>): 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C), 2.34 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 2.65 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.63 (dd, 1H,  $J = 13.9, 7.0$ , CH<sub>2</sub>O), 4.08 (dd, 1H,  $J = 8.3, 7.0$ , CH<sub>2</sub>O), 4.36 (m, 1H, CHO), 6.6 (s, 1H, NHC=O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, DMSO-D<sub>6</sub>): 25.2 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 74.1 (CH), 109.5 (C<sub>q</sub>), 181.4 (C=O).

HR-MS: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: berechnet: 259.1657; gefunden: 259.1657.

**(3S,4R)-3-Amino-4-[(1S)-1-(dibenzylamino)ethyl]-3-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidinon 156:**

Ausbeute: 85 %, farblose Kristalle, Fp = 235-236 °C (MeOH),  $R_f = 0,34$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5),  $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, DMSO-D<sub>6</sub>): 1.13 (d, 3H,  $J = 6.3$ , CH<sub>3</sub>), 1.63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 1.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 2.46 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.80 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 2.87 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.31 (d, 2H,  $J = 13.7$ , PhCH<sub>2</sub>N), 3.44 (d, 2H,  $J = 13.7$ , PhCH<sub>2</sub>N), 3.53 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>N), 3.68 (d, 2H,  $J = 13.6$ , CH<sub>2</sub>OH), 4.47 (s, 1H, OH), 7.19-7.31 (m, 10H, CH-arom.), 7.61 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, DMSO-D<sub>6</sub>): 10.2 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (2x CH<sub>2</sub>), 58.4 (C<sub>q</sub>), 126.7, 128.2, 128.5, 140.1 (C-arom), 179.5 (C=O).

EA: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (367.48) berechnet: C 71.90, H 7.95, N 11.43; gefunden: C 71.91, H 8.03, N 11.74.

Kristalldaten für **156** bei 180 K: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, M = 367,48, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0,71073$  Å). P 21 (monoklinisch), a = 9,6670(7) Å, b = 8,0517(4) Å, c = 13,1515(13) Å,  $\beta = 92,172(7)^\circ$ , V = 1022,92(14) Å<sup>3</sup>, Z = 2, D<sub>c</sub> = 1,193 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 396,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0,077 mm<sup>-1</sup>,  $1,55^\circ < \Theta < 26,02^\circ$ . Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,1220 für alle 4616 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0468 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0457, Restelektronendichten: 0,285 und -0,264 e/Å<sup>3</sup>, CSD-Nummer: 410655.

## 6.6 Epoxidierung der $\alpha$ -Alkylidenlactone mit Dimethyldioxiran

*Dimethyldioxiran:* In einen 2-Liter-2-Hals-Rundkolben, der mit einem, mit Glaswolle gefüllten, Luftkühler versehen ist, werden Wasser (215 ml), Aceton (160 ml) und Natriumbicarbonat (76 g) gegeben. Die Mischung wird gerührt (Magnetrührer) und im Eisbad auf 0°C abgekühlt (ca. 20 min). Der Luftkühler ist mit einer Destillationsbrücke versehen, an dessen Ende sich ein *Dimroth*-Kühler befindet, durch den mittels Kryostaten herabgekühlte Kühlflüssigkeit (-70 °C) fließt. Der *Dimroth*-Kühler ist am unteren Ende mit einem Vorstoß verbunden, an dem sich ein 250 ml Rundkolben befindet. Letzterer wird durch ein Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt.

Unter Rühren gibt man langsam Kaliummonopersulfat (160 g, 0,4 mol) hinzu und legt ein leichtes Vakuum (700-800 mbar) an. Nach ca. 10 min wird das Eisbad entfernt und das Vakuum so langsam bis auf 240 mbar eingestellt, daß der entstehende Schaum im 2 l Kolben zwei drittel des Kolbens nicht übersteigt. Innerhalb von 30-60 min destillieren ca. 150 ml einer hellgelben ca. 0,2 M Lösung von Dimethyldioxiran in Aceton über. Diese Lösung wird über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Oxiranlactonverbindungen 158 durch Epoxidierung mittels Dimethyldioxiran 160:*

$\alpha$ -Alkylidenlacton **81** (5 mmol) werden in 20 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Man gibt etwas Trockenmittel (MgSO<sub>4</sub>) und 150 ml Dimethyldioxiran/Aceton-Lösung hinzu (bei **81a** 300 ml) und läßt 18–48 h (s. **Tabelle 10**) bei Raumtemperatur unter Argon rühren. Zur Aufarbeitung wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Oxiran mittels Flashchromatographie gereinigt.

### 1,5-Dioxaspiro[2.4]heptan-4-on 158f:

Ausbeute: 72 %, farblose Kristalle, Fp = 39-40 °C (H/EE, 6:4), R<sub>f</sub> = 0,22 (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 2.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.24 (d, 1H, J = 6.0, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.35 24 (d, 1H, J = 6.0, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.58-4.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 25.5 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (C<sub>q</sub>), 64.8 (CH<sub>2</sub>), 173.6 (C=O).

EA: C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (114.09) berechnet: C 52.63, H 5.30; gefunden: C 52.29 H 4.98.

### (2R,3S)-2-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan-4-on 158a:

Ausbeute: 67 %, Hauptisomer **158a**: weißer, wachsartiger Feststoff, (DV, 56:44), R<sub>f</sub> = 0,23 (H/Et<sub>2</sub>O, 3:7), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18,1° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,20.

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ /ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.26 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.43 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.17 (d, 1H, J = 8.1, CHCHO), 3.54 (m, 1H, CHCHO), 3.87 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.98 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.25-4.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): 23.1 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 58.8 (C<sub>q</sub>), 61.0 (CH), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 67.6 (CH<sub>2</sub>), 74.2 (CH), 110.4 (C<sub>q</sub>), 173.1 (C=O).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ /ppm, CDCl<sub>3</sub>): (Minderisomer) 23.1 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 57.8 (C<sub>q</sub>), 60.9 (CH), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 73.6 (CH), 110.6 (C<sub>q</sub>), 173.4 (C=O).

EA: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (214.21) berechnet: C 56.07, H 6.59; gefunden: C 56.11 H 6.53.

**(2R,3S)-2-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-4-on 158e:**

Ausbeute: 64 %, Hauptisomer **158e**: weißer, wachsartiger Feststoff, (DV, 61:39), R<sub>f</sub> = 0,36 (H/EE, 4:6), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3,3° (CHCl<sub>3</sub>). Minderisomer **158e'**: farblose Kristalle, Fp = 128-130 °C, ; Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,26.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.29 (d, 1H, J = 8.4, CHCHO), 3.75 (m, 1H, CHCHO), 4.01 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.13 01 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 22.7 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (C<sub>q</sub>), 63.2 (CH), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 73.0 (CH<sub>2</sub>), 110.3 (C<sub>q</sub>), 169.2 (C=O).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): (Minderisomer **158e'**) 22.5 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (C<sub>q</sub>), 63.2 (CH), 68.8 (CH<sub>2</sub>), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 74.0 (CH<sub>2</sub>), 110.5 (C<sub>q</sub>), 168.5 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (228.24) berechnet: C 57.89, H 7.07; gefunden: C 57.57 H 6.76.

Kristalldaten für **158e'** bei 180 K: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>, M = 228,24, STOE Ipds Diffraktometer, Mo-K<sub>α</sub> Strahlung (λ = 0,71073 Å). P 21 (monoklinisch), a = 9,362(2) Å, b = 5,7113(9) Å, c = 10,253(3) Å, β = 92,79(3)°, V = 547,6(2) Å<sup>3</sup>, Z = 2, D<sub>c</sub> = 1,384 g/cm<sup>3</sup>, F(000) = 2446, μ (MoK<sub>α</sub>) = 0,077 mm<sup>-1</sup>, 2,18° < Θ < 25,02°. Die Struktur wurde auf F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELX), wR<sub>2</sub> (all) = 0,0659 für alle 3513 Reflexe, R<sub>1</sub> (all) = 0,0299 und R<sub>1</sub> (obs) = 0,0347, Restelektronendichten: 0,156 und -0,144 e/Å<sup>3</sup>.

### 6.6.1 Umsetzungen der Oxiranverbindungen mit Mercaptoverbindungen

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Additionsverbindung 160:*

Eine Lösung von Oxiranlacton **158f** (1 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) wird mit o-Aminothiophenol (1,1 mmol) versetzt und unter Argon 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird unter Vakuum eingedunstet und das harzige Rohprodukt anschließend mittels Flashchromatographie gereinigt (H/EE, 1:1).

**3-[(2-Aminophenyl)sulfanyl]methyl}-3-hydroxydihydro-2(3H)-furanon 160:**

Ausbeute: 95 %, weißer, harziger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0,23 (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.97 (d, 1H, J = 14.1, CH<sub>2</sub>S), 3.10 (d, 1H, J = 14.1, CH<sub>2</sub>S), 4.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.31 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.68-7.39 (m, 4H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 34.9 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 74.4 (C<sub>q</sub>), 115.8, 117.9, 119.7, 130.7, 136.6 148.2 (C-arom.), 177.0 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (239.29) berechnet: C 55.12, H 5.48, N 5.85, S 13.40; gefunden: C 55.61, H 5.62, N 5.64 S 13.22.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Benzothiazepin 161 über Ringtransformation mit Ethylmagnesiumbromid:*

Einer Lösung von Additionsprodukt **160** (0,95 mmol) in trockenem THF (20 ml) wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung Ethylmagnesiumbromid (4 ml, in THF 1M) versetzt. Man läßt 1h bei 0°C Rühren, entfernt anschließend das Eisbad und läßt 1 h auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird mit einer Lösung (NH<sub>4</sub>Cl<sub>gesätt.</sub>/NH<sub>4</sub>OH 25%ig, 9:1, 2 ml) gequencht. Nach 5 min weiterem Rühren extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen mittels MgSO<sub>4</sub> und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie.

**3-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on 161:**

Ausbeute: 71 %, weißer wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0,26 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.67 (t, 2H, J = 5.7, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.86 (s, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.18 (d, 1H, J = 13.6, CH<sub>2</sub>S), 3.36 (d, 1H, J = 13.6, CH<sub>2</sub>S), 3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.95 (s, 1H, C<sub>q</sub>OH), 7.02-7.48 (m, 4H, CH-arom.), 8.86 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 40.65 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 77.3 (C<sub>q</sub>), 122.4, 126.1, 128.1, 129.8, 133.9, 140.4 (C-arom.), 176.75 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (239.29) berechnet: C 55.12, H 5.48, N 5.85, S 13.40; gefunden: C 55.44, H 5.98, N 6.11 S 13.71.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Thiazepanon 162:*

Eine Lösung von Oxiranlacton **158f** (1 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) wird mit Cysteamin (1,1 mmol) versetzt und unter Argon 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird unter Vakuum eingengt und das harzige Rohprodukt anschließend mittels Flashchromatographie gereinigt (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1).

**6-Hydroxy-6-(2-hydroxyethyl)-1,4-thiazepan-5-on 162:**

Ausbeute: 67 %, farblose Kristalle, Fp = 112-113 °C, R<sub>f</sub> = 0,22 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 1.96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>S), 2.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.27 (t, 1H, J = 5.2, CH<sub>2</sub>OH), 4.73 (s, 1H, C<sub>q</sub>OH), 7.94 (b, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 31.7 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 58.5 (CH<sub>2</sub>), 79.0 (C<sub>q</sub>), 179.3 (C=O).

EA: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (191.24) berechnet: C 43.96, H 6.85, N 7.32, S 16.77; gefunden: C 43.96, H 6.84, N 7.25 S 16.97.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Additionsproduktes 163:*

Eine Lösung von Oxiranlacton **158f** (1 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) wird mit o-Bromthiophenol (1,1 mmol) versetzt und unter Argon 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird unter Vakuum eingengt und das Rohprodukt anschließend mittels Flashchromatographie gereinigt (H/EE, 6:4).



**3-[(2-Bromophenyl)sulfanyl]methyl}-3-hydroxydihydro-2(3H)-furanon 163:**

Ausbeute: 92 %, gelblicher, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,20$  (H/EE, 6:4).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.54 (m, „H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.23 (d, 1H,  $J = 13.6$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.42 (s, 1H,  $\text{C}_q\text{OH}$ ), 3.53 (d, 1H,  $J = 13.6$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.18-7.69 (m, 4H, CH-arom.).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 74.6 ( $\text{C}_q$ ), 125.6, 128.1, 128.3, 131.2, 133.3, 136.1 (C-arom.), 177.0 (C=O).

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Thiochromenon 164 über Brom-Lithium-Austausch an Verbindung 163:*

Eine Lösung aus Verbindung **163** (0,9 mmol) in trockenem THF (50 ml) wird auf  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt (Ether, flüssiger  $\text{N}_2$ ). Man gibt anschließend innerhalb von 5 min BuLi (1,1 ml, 1,6 M in THF) und läßt bei  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  5,5 h rühren. Man läßt nun auf bis  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmen und quencht mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (4 ml). Anschließend entfernt man die Kältemischung, läßt noch 1 h auftauen und extrahiert mit Ether (3 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden 1 x gegen Brine ausgeschüttelt und anschließend mittels  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Man engt unter Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (H/EE, 1:1).

**3-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-4H-thiochromen-4-on 164:**

Ausbeute: 67 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,15$  (H/EE, 1:1).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.15 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.52 (b, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.09 (d, 1H,  $J = 13.4$ , CHS), 3.38 (d, 1H,  $J = 13.4$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.51 (s, 1H,  $\text{C}_q\text{OH}$ ), 7.09-7.36 (m, 3H, CH-arom.), 7.95 (m, 1H, CH-arom.).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 ( $\text{CH}_2$ ), 73.9 ( $\text{C}_q$ ), 125.0, 126.9, 128.2, 130.4, 134.0, 141.7 (C-arom.), 197.5 (C=O).

EA:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$  (224.27) berechnet: C 58.91, H 5.39, S 14.27; gefunden: C 58.90, H 5.63, S 14.03.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiomorpholinone 166:*

Eine Lösung von Oxiranlacton **158a** bzw. **158e** (1 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) wird mit Cysteamin (1,1 mmol) versetzt und unter Argon 6-7 h rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ).

**(2R)-2-[(R)-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl](hydroxy)methyl]-2-(2-hydroxyethyl)-3-thiomorpholinon 166a:**

Ausbeute: 66 %, farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 152\text{-}154\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0,18$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.28 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.95 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.06 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.18 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.28 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 6.19 (s, 1H,  $\text{NHC=O}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 41.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 54.5 ( $\text{C}_q$ ), 59.3 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 76.2 ( $\text{CH}$ ), 76.6 ( $\text{CH}$ ), 109.3 ( $\text{C}_q$ ), 171.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EA:  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$  (291.36) berechnet: C 49.47, H 7.26, N 4.81, S 11.01; gefunden: C 49.59, H 6.86, N 4.57, S 11.03.

**(2R)-2-[(R)-[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl](hydroxy)methyl]-2-(3-hydroxypropyl)-3-thiomorpholinon 166b:**

Ausbeute: 52 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,21$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 95:5),  $[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_q$ ), 1.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.14 (b, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.41 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}_q$ ), 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.95 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.33 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.89 (m, 2H,  $\text{CHO}$ ), 3.91 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.09 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 6.71 (s, 1H,  $\text{NHC}=\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{C}_q$ ), 61.9 ( $\text{CH}$ ), 63.5 ( $\text{CH}$ ), 67.6 ( $\text{CH}_2$ ), 72.6 ( $\text{CH}$ ), 110.3 ( $\text{C}_q$ ), 170.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EA:  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$  (305.39) berechnet: C 51.13, H 7.59, N 4.59, S 10.50; gefunden: C 49.98, H 7.86, N 4.17, S 10.09.

*Nebenprodukt der Umsetzung von 158e mit o-Bromthiophenol:*

**Ethyl 2-[(2-bromophenyl)sulfanyl]-5-hydroxypentanoat 167:**

Ausbeute: 24 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,24$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 95:5).

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.07 (t, 3H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75 (dd, 1H,  $J = 6.8$ ,  $\text{CHCO}$ ), 4.03 (q, 2H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.01-7.52 (m, 4H,  $\text{CH}$ -arom.).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 49.6 ( $\text{CH}$ ), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 126.8, 127.8, 128.8, 133.2, 133.3, 135.1 ( $\text{C}$ -arom), 171.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

## 6.6.2 Umsetzungen der Oxiranverbindungen mit aromatischen Aminen

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Additionsprodukt 169:*

Eine Lösung von Oxiranlacton **158f** (1,5 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) wird mit Anilin (1,6 mmol) versetzt und unter Argon 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird unter Vakuum eingengt und das harzige Rohprodukt anschließend mittels Flashchromatographie gereinigt.

**3-(Anilinomethyl)-3-hydroxydihydro-2(3H)-furanon 169:**

Ausbeute: 84 %, gelblicher, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,28$  (H/EE, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.30 (t, 2H,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.0 (b, 2H,  $\text{OH/NH}$ ), 4.20 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.33 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.59-7.16 (m, 5H,  $\text{CH}$ -

arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 33.4 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 73.93 (C<sub>q</sub>), 113.7, 118.8, 129.4, 147.7 (C-arom.), 178.2 (C=O).

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von β-Lactam 170:*

Einer Lösung von Additionsprodukt **169** (1,2 mmol) in trockenem THF (15 ml) wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung t-Butylmagnesiumbromid (1,8 ml, in THF 2 M) versetzt. Man läßt 1 h bei 0°C Rühren, entfernt anschließend das Eisbad und läßt 2 h auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird mit einer Lösung (NH<sub>4</sub>Cl<sub>gesätt.</sub>/NH<sub>4</sub>OH 25%ig, 9:1, 2 ml) gequenchet. Nach 5 min weiteren Rühren extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen mittels MgSO<sub>4</sub> und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie.

**3-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-1-phenyl-2-azetidinon 170:**

Ausbeute: 66 %, weißer, wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0,18 (H/EE, 7:3).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.42 (b, 2H, 2xOH), 6.97-7.22 (m, 5H, CH-arom.)

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 36.2 (CH<sub>2</sub>), 54.8 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 83.0 (C<sub>q</sub>), 116.9, 124.6, 129.2, 137.6 (C-arom.), 168.5 (C=O).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (207.23) berechnet: C 63.76, H 6.32, N 6.76; gefunden: C 62.82, H 6.04, N 6.32.

*Produkt 171 der Umsetzung von Additionsprodukt 169 mit Ethylmagnesiumbromid nach obiger Arbeitsvorschrift:*

**4-(Anilinomethyl)-4,6-dihydroxy-3-hexanon 171:**

Ausbeute: 32 %, weißer, wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0,16 (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (t, 3H, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.46 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.21 (d, 1H, J = 12.2, CH<sub>2</sub>NH), 3.42 (d, 1H, J = 12.2, CH<sub>2</sub>NH), 3.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 6.53-7.18 (m, 5H, CH-arom.).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7.6 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 80.6 (C<sub>q</sub>), 113.8, 118.4, 129.3, 147.8 (C-arom.), 2.14 (C=O).

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Additionsprodukt 172:*

Eine Lösung von Oxiranlacton **158f** (1 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) wird über einen Zeitraum von 12 h eine Lösung aus Benzylamin (1,1 mmol) in trockenem Ethanol (5 ml) versetzt und unter Argon weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird unter Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt anschließend mittels Flashchromatographie gereinigt.

**3-[(Benzylamino)methyl]-3-hydroxydihydro-2(3H)-furanon 172:**

Ausbeute: 19 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,39$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.11 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.61 (d, 1H,  $J = 12.3$ ,  $\text{CH}_2\text{-Carom.}$ ), 2.90 (d, 1H,  $J = 12.3$ ,  $\text{CH}_2\text{-Carom.}$ ), 3.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_q$ ), 4.17 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.34 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.11-7.29 (m, 5H, CH-arom.).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 34.21 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 ( $\text{CH}_2$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 72.6 ( $\text{C}_q$ ), 127.6, 128.3, 129.4, 139.7 (C-arom.), 178.5 (C=O).

**2-fach-Additionsprodukt 173:****N-Benzyl-2-[(benzylamino)methyl]-2,4-dihydroxybutanamid 173:**

Ausbeute: 71 %, weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0,26$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.93 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.58 (d, 1H,  $J = 12.2$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{-arom.}$ ), 3.12 (d, 1H,  $J = 12,1$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{-arom.}$ ), 3.65 (m, 2H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.35 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{NC=O}$ ), 7.13-7.26 (m, 10H, CH-arom.), 7.49 (s, 1H,  $\text{NHC=O}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 55.1 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 ( $\text{CH}_2$ ), 76.9 ( $\text{C}_q$ ), 127.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.6, 128.8, 138.0, 139.6 (C-arom.), 175.2 (C=O).

**Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Benzothiazepin 174:**

Eine Lösung von Oxiranlacton **158f** (2 mmol) in trockenem Ethanol (10 ml) wird mit o-Phenylendiamin (2,2 mmol) versetzt und unter Argon 20 h rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt anschließend in trockenem THF (20 ml) gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Man versetzt mit einer Lösung t-Butylmagnesiumbromid (2 ml, in THF 2 M) und läßt 1 h bei 0°C Rühren. Es wird anschließend das Eisbad entfernt und man läßt 1 h auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird mit einer Lösung ( $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{gesätt.}}/\text{NH}_4\text{OH}_{25\%ig}$ , 9:1, 2 ml) gequencht. Nach 5 min weiterem Rühren extrahiert man mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen mittels  $\text{MgSO}_4$  und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie.

**3-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-on 174:**

Ausbeute: 66 %, farblose Kristalle,  $\text{Fp} = 176\text{-}178$  °C (EE),  $R_f = 0,16$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.52 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.68 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.38 (s, 1H,  $\text{C}_q\text{OH}$ ), 4.89 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.27 (s, 1H, NH), 6.65-7.02 (m, 4H, CH-arom.), 9.90 (s, 1H,  $\text{NHC=O}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{CH}_2$ ), 74.7 ( $\text{C}_q$ ), 116.7, 117.4, 121.6, 122.8, 124.0, 137.6 (C-arom.), 175.1 (C=O).

EA:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  (222.24) berechnet: C 59.45, H 6.35, N 12.61; gefunden: C 59.12, H 6.34, N 12.46.

**(3S)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-hydroxy-3-(3-hydroxypropyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-on 175:**

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 25.4 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 73.8 (CH), 75.7 (CH), 109.3 (C<sub>q</sub>), 114.4, 118.3, 122.3, 132.6 (C-arom.), 169.3 (C=O).

## 6.7 Cupratadditionen an α-Alkylidenlactone

**(Methode A): Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der 1,4-vinyladdierten Produkte 177a und 177b:**

CuI (0,13 mmol, 25 mg, getrocknet) in trockenem Ether (2 ml) wird bei –78 °C mit einer Lösung aus Vinylmagnesiumbromid (6 mmol, 6 ml, 1M in THF) suspendiert. Nach 20 min Rühren bei –78 °C wird über 30 min bei –78 °C eine Lösung aus α-Alkylidenlacton **81** in trockenem THF (5 ml) unter Argon zugetropft. Man läßt noch 1-3 h bei –78 °C rühren und quencht anschließend mit einer Lösung aus NH<sub>4</sub>Cl<sub>gesätt.</sub>/NH<sub>4</sub>OH<sub>25%ig</sub>, (9:1, 2 ml). Nach 1 h weiterem Rühren (ohne Kühlung) extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen mittels MgSO<sub>4</sub> und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des öligen Rohproduktes erfolgt mittels Flashchromatographie.

**3-{1-[2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-propenyl}dihydro-2(3H)-furanon 177a:**

Ausbeute: 84 %, farbloses Öl, (DV, 67:33), R<sub>f</sub> = 0,32 (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.53 (m, 1H, CHCHCH), 2.73 (m, 1H, CHCO), 3.59 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.97 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.29 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.42 (m, 1H, CHO), 5.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.69 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 24.6 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 41.4 (CH), 45.1 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 75.8 (CH), 108.5 (C<sub>q</sub>), 120.1 (CH<sub>2</sub>), 131.9 (CH), 177.5 (C=O).

EA: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (226.26) berechnet: C 63.70, H 8.02; gefunden: C 62.96 H 8.06.

**3-{1-[2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-butenyl}dihydro-2(3H)-furanon 177b:**

Ausbeute: 69 %, farbloses Öl, (DV, 56:44), R<sub>f</sub> = 0,37 (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCO), 2.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.54 (m, 1H, CHCHCH), 2.69 (m, 1H, CHCO), 3.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.97 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.38 (m, 1H, CHO), 5.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.76 (m, 1H, CH=CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 43.9 (CH), 48.0 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 69.3 (CH<sub>2</sub>), 74.6 (CH), 109.5 (C<sub>q</sub>), 119.6 (CH<sub>2</sub>), 135.2 (CH), 172.8 (C=O).

EA: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (226.26) berechnet: C 64.98, H 8.39; gefunden: C 64.89 H 8.43.

1,2-Additionsprodukte 178a und 178b:

**4-Allyl-3-[(E)-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyliden]-6-hepten-1,4-diol 178a:**

Ausbeute: 76 %, farbloses Öl,  $R_f = 0,23$  (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.42 (m, 4H,  $\text{HOCCH}_2$ ), 2.91 (b, 1H, OH), 3.48 (t, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.01 (t, 1H,  $J = 7.9$ ,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.71 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.39 (d, 1H,  $J = 8.6$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 5.65 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 (CH), 76.2 (COH), 109.6 ( $\text{C}_q$ ), 119.3 ( $\text{CH}_2$ ), 126.2 (CH), 133.8 (CH), 146.1 ( $\text{C}=\text{}$ ).

**4-Allyl-3-[(E)-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyliden]-6-hepten-1,4-diol 178b:**

Ausbeute: 73 %, farbloses Öl,  $R_f = 0,24$  (H/EE, 4:6).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$ ), 2.36 (m, 2H,  $\text{HOCCH}_2$ ), 3.44 (t, 1H,  $J = 5.9$ ,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.01 (t, 1H,  $J = 5.9$ ,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.74 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.38 (d, 1H,  $J = 8.8$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 5.64 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 (CH), 76.7 (COH), 109.6 ( $\text{C}_q$ ), 119.4 (CH), 124.7 (CH), 149.1 ( $\text{C}=\text{}$ ).

**(Methode B): Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der 1,4-allyladdierten Produkte 177c und 177d:**

$\text{LiCl}$  (2 mmol, getrocknet im Vakuumtrockenschrank 2 h,  $150^\circ\text{C}$ ) und  $\text{CuBrMe}_2\text{S}$  (2 mmol) werden in einem ausgeheizten 2 Halskolben (100 ml) nochmals mit einem Heißluftgebläse unter Vakuum getrocknet (2 x). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man unter Argon 3 ml trockenes THF hinzu und rührt weitere 3 Minuten. Es wird anschließend auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise Allylmagnesiumbromid (1,8 mmol, 1,8 ml, 1M in THF) unter Rühren zugegeben, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt. Danach wird sofort  $\alpha$ -Alkylidenlacton **81** (0,9 mmol in 1 ml trockenem THF gelöst) und  $\text{TMSCl}$  (2,0 mmol) zugegeben. Es wird 2 h bei  $-78^\circ\text{C}$  weitergerührt und anschließend mit einer Lösung aus  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{gesätt.}}/\text{NH}_4\text{OH}_{25\% \text{ig}}$ , (9:1, 2 ml) quencht. Nach 1 h weiterem Rühren (ohne Kühlung) extrahiert man mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen mittels  $\text{MgSO}_4$  und engt am Rotationsverdampfer ein. Zur Silylabspaltung werden nun zum Rohprodukt 2 ml THF und 3 ml TBAF zugegeben und 2 h bei  $40^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird unter Vakuum am Rotationsverdampfer eingeeengt und mittels Flashchromatographie gereinigt.

**(3S)-3-[(1S)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-butenyl]dihydro-2(3H)-furanon 177c:**

Ausbeute: 74 %, farbloses Öl, (DV, 61:39),  $R_f = 0,38$  (H/EE, 1:1),  $[\alpha]_D^{20} = +13.3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); Minderisom.:  $R_f = 0,35$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 2.33 (m, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ), 2.75 (m, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 3.65 (m, 1H,  $J = 8.1$ ,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ); 3.92 (t, 1H,  $J = 8.2$ ,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.32 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.72 (m, 1H,

$\text{CH}_2=\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}$ ), 40.5 ( $\text{CH}$ ), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 ( $\text{CH}_2$ ), 75.0 ( $\text{CH}$ ), 108.8 ( $\text{C}_q$ ), 116.9 ( $\text{CH}_2$ ), 135.8 ( $\text{CH}$ ), 178.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EA:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (240.29) berechnet: C 64.98, H 8.39; gefunden: C 64.59 H 8.47.

**(3S)-3-[(1S)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-butenyl]tetrahydro-2H-pyran-2-on 177d:**

Ausbeute: 57 %, farbloses Öl, (DV, 55:45),  $R_f = 0,36$  (Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3:97),  $[\alpha]_D^{20} = -23,4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) ; Minderisom.:  $R_f = 0,32$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 1.94 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.09 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.34 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 2.92 (m; 1H,  $\text{CHCO}$ ), 3.59 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.88 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.02 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}$ ), 42.9 ( $\text{CH}$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 ( $\text{CH}_2$ ), 76.5 ( $\text{CH}$ ), 108.8 ( $\text{C}_q$ ), 117.4 ( $\text{CH}_2$ ), 137.0 ( $\text{CH}$ ), 173.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EA:  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (254.32) berechnet: C 66.12, H 8.73; gefunden: C 66.44 H 8.61.

*Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Hydroxyiodierungsprodukt 179:*

Verbindung **177c** (1 mmol) wird in  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) suspendiert und anschließend wird über einen Zeitraum von 5 min  $\text{NaHCO}_3$  (1,6 mmol) zugegeben. Nach 15 min Rühren gibt man KI (0,24 mmol) hinzu. Anschließend wird über einen Zeitraum von 2 h portionsweise Iod (1 mmol) zugegeben. Man läßt über Nacht rühren und extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Reinigung mittels Flashchromatographie (Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3:97 – 5:95) folgt das Umkristallisieren in H/EE (6:4).

**(3S)-3-[(1S,3S)-1-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-hydroxy-4-iodobutyl]dihydro-2(3H)-furanon 179:**

Ausbeute: 54 %, farbloses Öl, (DV, 75:16:9),  $R_f = 0,23$  (Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3:97).

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $J$ /Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.38 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 2.71 (b, 1H, OH), 3.02 (dt, 1H,  $J = 3.0, 11.2$ ,  $\text{CHCO}$ ), 3.18 (d, 2H,  $J = 5.4$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.53 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.64 (t, 1H  $J = 7.6$ ,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.94 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.04 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.16 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.33 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ /ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}$ ), 41.1 ( $\text{CH}$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 69.9 ( $\text{CH}$ ), 77.7 ( $\text{CH}$ ), 109.5 ( $\text{C}_q$ ), 180.2 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Kristalldaten für **179** bei 180 K:  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_5$ ,  $M = 384.20$ , STOE Ipds Diffraktometer, Mo- $\text{K}_\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). P 21 (monoklinisch),  $a = 6,550(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,371(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 16,381(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90,41(4)^\circ$ ,  $V = 790,9(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_c = 1,613 \text{ g/cm}^3$ ,  $F(000) = 384$ ,  $\mu (\text{MoK}_\alpha) = 2,037 \text{ mm}^{-1}$ ,  $2,49^\circ < \Theta < 25,02^\circ$ . Die Struktur wurde auf  $F^2$  verfeinert (Programm SHELX),  $wR_2 (\text{all}) = 0,0793$  für alle 1517 Reflexe,  $R_1 (\text{all}) = 0,0536$  und  $R_1 (\text{obs}) = 0,0333$ , Restelektronend.: 0,568 und  $-0,445 \text{ e/\AA}^3$ .

### 6.7.1 Ringtransformationen über Iodlactonisierung der 1,4-Additionsprodukte

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydroxycarbonsäuren 189:*

Zu einer Lösung aus Additionsverbindung **177** (1 mmol) in Ethanol (2 ml) wird NaOH (2 ml, 0,5 M) gegeben. Man läßt über Nacht rühren, neutralisiert anschließend mit wenig HCl (1 M) bis pH 8 und engt unter Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenfiltration (5 cm Kieselgelschicht, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2) gereinigt.

#### **3-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(2-hydroxyethyl)-4-pentensäure 189a:**

Ausbeute: 92 %, farbloses Öl, (DV, 66:34), R<sub>f</sub> = 0,44 (gezogener Fleck), (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.29 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.49 (m, 1H, CHCO), 3.43 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.85 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.02 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 5.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 25.8 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH), 50.8 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 77.9 (CH), 110.6 (C<sub>q</sub>), 120.5 (CH<sub>2</sub>), 136.4 (CH), 179.0 (C=O).

#### **3-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(3-hydroxypropyl)-4-pentensäure 189b:**

Ausbeute: 95 %, farbloses Öl, (DV, 56:44), R<sub>f</sub> = 0,45 (gezogener Fleck), (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCO), 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.41 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.53 (m, 1H, CHCO), 3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.57 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.88 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.17 (m, 1H, CHO), 5.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.42 (b, 2H, OH), 5.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 25.2 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH), 48.6 (CH), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (CH), 109.1 (C<sub>q</sub>), 119.9 (CH<sub>2</sub>), 134.1 (CH), 179.0 (C=O).

#### **3-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(2-hydroxyethyl)-5-hexensäure 189c:**

Ausbeute: 97 %, farbloses Öl, (DV, 64:36), R<sub>f</sub> = 0,51 (gezogener Fleck), (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.34 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.97 (m, 1H, CHCO), 3.65 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.21 (m, 1H, CHO), 5.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.93 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 27.8 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH), 47.4 (CH), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 71.4 (CH<sub>2</sub>), 80.2 (CH), 111.6 (C<sub>q</sub>), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 139.9 (CH), 181.1 (C=O).



*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der TBDMS-geschützten Hydroxycarbonsäuren 194:*

Zu einer Lösung aus Hydroxycarbonsäure **189** (2,5 mmol) in trockenem DMF (1 ml) wird Imidazol (7 mmol) zugegeben. Man läßt 15 min bei Raumtemperatur rühren und kühlt anschließend mittels Eisbad auf 0°C ab. Bei dieser Temperatur wird über einen Zeitraum von 15 min TBDMS-Chlorid (7 mmol, in 1,5 ml DMF<sub>tr.</sub>) zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende werden 75 ml Ether zugegeben und gegen Wasser (3 x 5 ml) ausgeschüttelt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird nochmals gegen n-Hexan (2 x 15 ml) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Brine, MgSO<sub>4</sub>) und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Produkt (Mischung aus ein- und zweifach silylierter Verbindung) wird in THF gelöst (3 ml). Dazu gibt man H<sub>2</sub>O (0,8 ml) und gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 ml) und läßt 20 h rühren. Zur Aufarbeitung werden 4 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und anschließend zur Neutralisation der Mischung bis pH 8 tropfenweise HCl (1 M). Man extrahiert mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml) und mit Essigester (2 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Brine, MgSO<sub>4</sub>) und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Produktes erfolgt mittels Flashchromatographie (H/EE).

**2-(2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-3-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-pentensäure 194a:**

Ausbeute: 61 %, farbloses Öl, (DV, 68:32), R<sub>f</sub> = 0,39 (gezogener Fleck), (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.41 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.68 (m, 1H, CHCO), 3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.23 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 5.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): -5.0 (2xCH<sub>3</sub>), 18.6 (C<sub>q</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (3xCH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 44.1 (CH), 48.9 (CH), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 75.8 (CH), 109.5 (C<sub>q</sub>), 120.2 (CH<sub>2</sub>), 134.6 (CH), 181.1 (C=O).

**2-(2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-3-[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-hexensäure 194c:**

Ausbeute: 60 %, farbloses Öl, (DV, 56:44), R<sub>f</sub> = 0,48 (gezogener Fleck), (H/EE, 1:1).

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.13 (m, 1H, CHCO), 2.89 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.06 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.19 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): -5.1 (2xCH<sub>3</sub>), 18.5 (C<sub>q</sub>), 25.8 (3xCH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH), 44.2 (CH), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 77.5 (CH), 108.7 (C<sub>q</sub>), 117.5 (CH<sub>2</sub>), 136.1 (CH), 179.3 (C=O).

EA: C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Si (372.57) berechnet: C 61.25, H 9.74; gefunden: C 61.32, H 8.68.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Iodlactone **192** und **195**:*

Die silylgeschützte Verbindung **194** (0,6 mmol) wird bei 0°C in Ether (0,6 ml) gelöst. Danach wird zu dieser Lösung eine auf 0°C abgekühlte gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 ml) gegeben und anschließend sofort portionsweise Iod (2 mmol). Man läßt bei 0°C 5 h rühren und quencht nach Reaktionsende mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung (3 ml). Man extrahiert mit Ether (2 x 30 ml) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x30 ml) und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub>. Es wird unter Vakuum eingeeengt und durch Flashchromatographie (H/EE) gereinigt.

**(3S,4S,5S)-4-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-5-(iodomethyl)dihydro-2(3H)-furanon **192b**:**

Ausbeute: 87 %, gelblicher, wachsartiger Feststoff, (DV, 63:37), R<sub>f</sub> = 0,19 (H/EE, 3:7), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -25,6° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,24.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCO), 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.31 (b, 1H, OH), 2.51 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.1, 6.8, CHCHCH), 2.74 (dq, 1H, J = 7.1, 6.6, CHCO), 3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>I), 3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.81 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.07 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.27 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.53 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>I).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): 6.6 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH), 45.1 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 72.7 (CH), 78.4 (CH), 109.5 (C<sub>q</sub>), 177.3 (C=O).

EA: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>5</sub> (384.20) berechnet: C 40.64, H 5.51; gefunden: C 41.34, H 5.91.

**(3S,4S,5S)-3-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-4-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-(iodomethyl)dihydro-2(3H)-furanon **195a**:**

Ausbeute: 82 %, gelblicher, wachsartiger Feststoff, (DV, 70:19:11), R<sub>f</sub> = 0,25 (H/EE, 8,5:1,5), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18,4° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,19.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.04 (s, 6H, 2xSiCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, t-Butyl), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.58 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.2, 4.6, CHCHCH), 2.92 (dq, 1H, J = 7.2, 6.2, CHCO), 3.25 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>I), 3.38 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>I), 3.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.88 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.07 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>O), 4.43 (m 1H; CHCH<sub>2</sub>O), 4.62 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>I).

<sup>13</sup>C NMR (δ/ppm, CDCl<sub>3</sub>): -5.4 (2xCH<sub>3</sub>), 6.0 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (C<sub>q</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (3xCH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH), 44.7 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 109.7 (C<sub>q</sub>), 177.3 (C=O).

HR-MS: C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>5</sub>Si berechnet: 484.4426; gefunden: 484.4424.

**(3S,5S,6S)-3-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-5-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-6-(iodomethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on **195c**:**

Ausbeute: 75 %, gelblicher, wachsartiger Feststoff, (DV, 40:37:23), R<sub>f</sub> = 0,37 (H/EE, 1:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -9,7° (CHCl<sub>3</sub>); Minderisom.: R<sub>f</sub> = 0,41.

<sup>1</sup>H NMR (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (s, 6H, 2xSiCH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 3H, t-Butyl), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.77 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.99 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.11

(ddd, 1H,  $J = 8.4, 5.1, 4.1$ , CHCH $\underline{\text{CH}}$ ), 2.63 (dq, 1H,  $J = 8.4, 6.4$ , CHCO), 3.27 (m, 2H, CHCH $\underline{\text{CH}_2\text{I}}$ ), 3.64 (t, 1H,  $J = 7.8$ , CHCH $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ ), 3.70 (m, 2H, CH $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ ), 4.02 (t, 1H,  $J = 7.8$ , CHCH $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ ), 4.18 (dt, 1H,  $J = 7.1, 3.4$ , CH $\underline{\text{CH}_2\text{I}}$ ), 4.36 (m, 1H, CH $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): -5.0 (2xCH $_3$ ), 8.7 (CH $_2$ ), 18.6 (C $_q$ ), 25.5 (CH $_3$ ), 26.3 (CH $_3$ ), 26.4 (3xCH $_3$ ), 30.4 (CH $_2$ ), 34.7 (CH $_2$ ), 36.7 (CH), 36.8 (CH), 61.0 (CH $_2$ ), 67.5 (CH $_2$ ), 75.7 (CH), 78.4 (CH), 110.4 (C $_q$ ), 173.6 (C=O).

EA: C $_{19}$ H $_{35}$ IO $_5$ Si (498.47) berechnet: C 45.78, H 7.08; gefunden: C 44.52, H 7.12.

Zersetzungsprodukt **193a**:

**3-[1-(1,2-Dihydroxyethyl)-2-hydroxy-3-iodopropyl]dihydro-2(3H)-furanon 193:**

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.4 (CH $_2$ ), 27.1 (CH $_2$ ), 40.4 (CH), 42.2 (CH), 63.1 (CH $_2$ ), 69.5 (CH $_2$ ), 70.1 (CH), 78.7 (CH), 179.6 (C=O).

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Auterhof, H.; Knabe, J.; Hölftje, H.-D.; *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 12. Auflage, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, **1991**, 754
- [2] Jäger, V.; Schohe, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3979
- [3] White, J. D.; Toske, S. G.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 2, 208
- [4] Perry, S. T.; Slater, S. C.; Toske, S. G.; White, J. D.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6037
- [5] Liebscher, J.; Pätzelt, M.; Kelbboro, Y. F.; *Synthesis*, **1989**, 672
- [6] Pätzelt, M.; Liebscher, J.; Andreae, S.; Schmitz, E.; *Synthesis*, **1990**, 1071
- [7] Liebscher, J.; Pätzelt, M.; Bechstein, U.; *Synthesis*, **1989**, 968
- [8] Dannhardt, G.; Geyer, Y.; Mayer, K. K.; Obergrusberger, R.; *Archiv Pharm. (Weinheim)*, **1988**, 16
- [9] Harison, R. M.; *Chem. Rev.*, **1991**, 437
- [10] Yokoyama, M.; Irie, M.; SuJino, K.; Kagemoto, T.; Togo, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.*, **1992**, 2127
- [11] Bohrisch, J.; *Dissertation*, Humboldt-Universität zu Berlin, **1995**, 2
- [12] Panfil, J.; Belezecki, C.; Chmielewski, M.; Suwinska, K.; *Tetrahedron*, **1989**, 223
- [13] Bohrisch, J.; Pätzelt, M.; Liebscher, J.; Jones, P. G.; *Tetrahedron Letters*, **1992**, 10363
- [14] Panfil, J.; Chmielewski, M.; *Heterocycles*, **1993**, 9, 2267
- [15] Bohrisch, J.; Faltz, H.; Pätzelt, M.; Liebscher, J.; *Tetrahedron*, **1994**, 36, 10701
- [16] Maeba, I.; Wakimura, M.; Ito, Y.; Ito, C.; *Heterocycles*, **1993**, 11, 2591
- [17] Panfil, I.; Krajewski, I.; Gluzinski, P.; Stefaniak, L.; Chmielewski, M.; *Tetrahedron*, **1994**, 24, 7219
- [18] Kaluza, Z.; Abramski, W.; Chmielewski, M.; *Indian Journal of Chemistry*, **1994**, 913
- [19] Bohrisch, J.; Faltz, H.; Pätzelt, M.; Liebscher, J.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1996**, 1581
- [20] Faltz, H.; Bohrisch, J.; Wohlauf, W.; Pätzelt, M.; Jones, P. G.; Liebscher, J.; *Tetrahedron*, **1996**, 27, 9035
- [21] Xiang, Y.; Gong, Y.; Kang, Z.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 28, 4877
- [22] Maciejewski, S.; Panfil, I.; Belezecki, C.; Chmielewski, M.; *Tetrahedron*, **1992**, 47, 10363
- [23] de Bernardi, M.; Garlaschelli, L.; Toma, L.; Vidari, G.; Vita-Finzi, P.; *Tetrahedron*, **1991**, 7109
- [24] Hofmann, H. M. R.; Robe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 94
- [25] Cantrell, C. L.; Nunez, I. S.; Castaneda-Acosta, J.; Foroozeh, M.; Fronczek, F. R.; Fischer,

- N. H.; Franzblau, S. G.; *J. Nat. Prod.*, **1998**, *10*, 1181
- [26] Grieco, P. A.; *Synthesis*, **1975**, 67
- [27] Petraghani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silvia, G. V. J.; *Synthesis*, **1985**, 157
- [28] Kende, A. S.; Toder, B. H.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 167
- [29] Jäger, V.; Günther, H. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2543
- [30] Barlett, P. A.; Myerson, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3950
- [31] Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 3884
- [32] Belinea, F.; Carpita, A.; De Santis, M.; Rossi, R.; *Tetrahedron*, **1994**, *41*, 12029
- [33] Okamoto, S.; Kasatki, A.; Zubaidha, P. K.; Sato, F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 2208
- [34] Takeuchi, R.; Sugiura, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1031
- [35] Murray, T. F.; Samsel, E. G.; Varma, V.; Norton, J. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 7520
- [36] Weavers, R. T.; Mawson, S. D.; Routledge, A.; *Tetrahedron*, **1995**, *16*, 4665
- [37] Reppe et al.; *Annalen d. Chemie*, **1955**, *1*, 183
- [38] Zimmer, H.; Rothe, J.; *J. Org. Chem.*, **1959**, *28*, 28
- [39] Tokunaga, Y.; Nagano, H.; Shioto, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1986**, 581
- [40] Saito, T.; Thijis, L.; Ettema, G. J.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *22*, 3589
- [41] Morikawa, T.; Washio, Y.; Harada, S.; Hanai, R.; Kayashita, T.; Nemoto, H.; Shiro, M.; Tagucci, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 271
- [42] Murray, A. W.; Reid, R. G.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 132
- [43] Matsui, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 1853
- [44] Larson, G. L.; Betancourt de Perez, R. M.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5257
- [45] Zimmer, H.; Pampalone, Th.; *J. Org. Chem.*, **1965**, *95*, 28
- [46] Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G.; Tollari, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 1237
- [47] Baldwin, J. E.; Moloney, M. G.; Parsons, A. F.; *Tetrahedron*, **1992**, *92*, 9373
- [48] Parsons, A. F.; Pettifer, R. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 651
- [49] Hoye, T. R.; Caruso, A. J.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *6*, 1198
- [50] Lee, K.; Jackson, J. A.; Wiemer, D. F.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 5967
- [51] Hall, D. G.; Caille, A. S.; Dronin, M.; Lamothe, S.; Müller, R.; Deslongchamps, P.; *Synthesis*, **1995**, 1081
- [52] Jung, M.; Lee, S.; Yoon, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *16*, 2871
- [53] Kang, S. H.; Kim, G. T.; Yoo, Y. S.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *4*, 603
- [54] Piers, E.; Wai, I. S. M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1245
- [55] Bestmann, H. J.; „Topics in Current Chemistry“, **1982**, *109*, 86
- [56] Häfele, B.; Jäger, V.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 85

- [57] Schrötter, E.; Luong, T. T.; Schick, H.; *J. Prakt. Chemie*, **1990**, 332, 191
- [58] Jäger, V.; Wehner, V.; *Angew. Chemie*, **1989**, 101, 512
- [59] Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A.; *Angew. Chemie*, **1987**, 99, 1186
- [60] Niu, C.; Pettersson, T.; Miller, M. J.; *J. Org. Chem*, **1996**, 61, 1014
- [61] Flemming, I.; Paterson, I.; *Synthesis Comm.*, **1979**
- [62] Wolf, J. J.; Frenking, G.; Harms, K.; *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 551
- [63] Zimmer, H.; Pampalone, Th.; *J. Org. Chem*, **1965**, 95, 28
- [64] Still, C. W.; Gennari, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 41, 4405
- [65] Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 708
- [66] Miyata, O.; Shinada, I.; Naito, T.; Ninomiya, J.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 11, 3158
- [67] Miyata, O.; Shinada, T.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Date, T.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6556
- [68] Idris, S. M.; Larsen, D. S.; Schofield, A.; Stoodley, R. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 18, 3251
- [69] Murray, A. W.; Reid, R. G.; *Synthesis Comm.*, **1985**, 35
- [70] Murray, A. W.; Murray, N. D.; Reid, R. G.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1232
- [71] Stverkova, S.; Zak, Z.; Jonas, J.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 477
- [72] Stverkova, S.; Zak, Z.; Jonas, J.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 1169
- [73] Kaupp, G.; Jostkleigrewe, E.; Hermann, H.-J.; *Angew. Chem.*, **1982**, 6, 457
- [74] Peterson, E. M.; Xu, K.; Holland, K. D.; Mc Keon, A. C.; Rothmann, S. M.; Ferendelli, J. A.; Covey, D. F.; *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 275
- [75] Conturies, M.; Dory, Y. L.; Rouillard, F.; Deslongchamps, P.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1529
- [76] Meyers, I.; Sohda, T.; Loewe, M. F.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3108
- [77] Houk, K. N.; Paddon-Row, M.-N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loneharich, R. J.; *Science*, **1986**, 231, 1108
- [78] Caramella, P.; Rondan, N. G.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1438
- [79] Mulzer, J.; Altenbach, H. J.; Braun, M.; Krohn, K.; Reissig, H. U.; „*Organic Synthesis Highlights*“, Weinheim, VCH, **1991**, 4, 427
- [80] Galley, G.; Pätzelt, M.; Jones, P. G.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 1631
- [81] Elieb, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; „*Stereochemistry of Organic Compounds*“, Wiley, New York, **1994**, 487
- [82] Hlasta, D. S.; Casey, F. B.; Ferguson, E. W.; Gangell, S. J.; Heimann, M. R. H.; *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1560
- [83] Lehmann, J.; Radwanski, A.; *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1993**, 326, 51
- [84] Fieser, L. F.; Fieser, M.; „*Reagents for Organic Synthesis*“, Wiley, New York, **1967**, 1179
- [85] Fuji, K.; Zheng, S.-Z.; Node, M.; Hao, X.-J.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 1, 202

- [86] Hao, X.-J.; Node, M.; Fuji, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 1505
- [87] Schmidt, M.; Eger, K.; *Pharmazie*, **1996**, *1*, 11
- [88] Nishide, K.; Katoh, T.; Imazoto, H.; Node, M.; *Heterocycles*, **1998**, *2*, 839
- [89] Bartels, A.; Jones, P. G.; Liebscher, J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *10*, 1545
- [90] Seebach, D.; Colwin, E. W.; Lehr, F.; Weller, T.; *Chimia*, **1979**, *33*, 1
- [91] Shing, I. P.; Katwar, K. K.; Arora, J. K.; Chhabra, B.R.; Kalsi, P. S.; *Phytochemistry*, **1992**, *7*, 2529
- [92] Dhillon, R. S.; Kalsi, P. S.; Singh, W. R.; Gantum, V. K.; Chhabra, B. R.; *Phytochemistry*, **1987**, *4*, 1209
- [93] Takano, S.; Sato, T.; Inomato, K.; Ogasawara, K.; *Heterocycles*, **1990**, *31*, 411
- [94] Tower, D.B.; Roberts, E.; Chase, T. N.; „*GABA in Nervous System Funktion*“, Ed. Tower P. B., Raven Press, New York, **1976**, 461
- [95] Miyata, O.; Shinada, T.; Ninomiya, I.; *Tetrahedron*, **1993**, *36*, 8119
- [96] Ambrogi, V.; Giampietri, A.; Grandilini, G.; Perioli, L.; Ricci, M.; Tutobello, L.; *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1992**, 325, 569
- [97] Houk, K. N.; Wu, Y.-D.; Duh, H.-Y.; Moses, S. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2754
- [98] Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Santaballa, J. A.; Wirts, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5506
- [99] Ohno et al.; *Pharm. Chem. Bull.*, **1983**, *5*, 1780
- [100] Woydowski, K.; Fleischhauer, J.; Schiffer, J.; Liebscher, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 149
- [101] Huisgen, R.; *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357
- [102] Huisgen, R.; *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2291
- [103] Deuel, P. G.; Geissman, T. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3778
- [104] Ludwig, G. W.; Jakupovic, J.; Kling, R. M.; Robinson, H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 22
- [105] Appendino, G.; Gariboldi, P.; Calleri, M.; Chiari, G.; Viterno, D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 2705
- [106] Acton, N.; Karce, J. M.; Miller, R. E.; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2552
- [107] Aoyama, T.; Iwamoto, Y.; Nishigaki, S.; Shioisi, T.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 253
- [108] Flämmer, I.; „*Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*“, VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, **1988**
- [109] Salaün, J.; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 2291
- [110] Suckling, C. J.; *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 555
- [111] Patai, S.; Rapoport, H.; „*The Chemistry of the Cyclopropyl Groups*“, Wiley, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1987**
- [112] Koert, U.; *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1995**, *4*, 435

- [113] Pages, R.; Burger, A.; *J. Med. Chem.*, **1966**, 9, 766
- [114] Groniller, A.; Nioche, J. Y.; Barailler, J.; Roche, M.; Pacheco, H.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1980**, 15, 139
- [115] Breckenridge, R. J.; Suckling, C. J.; *Tetrahedron*, **1986**, 42, 5665
- [116] Chu, C. K. et al.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8849
- [117] von Scholz, Y.; Csuk, R.; *Tetrahedron*, **1984**, 50, 10431
- [118] Paquette, L. A.; „*Asymmetric Synthesis*“, Academic Press Inc., **1989**, 455
- [119] Bouillon, J.-P.; Janonsek, Z.; Viehe, H. G.; Tintant, B.; Decterq, J.-P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1996**, 1853
- [120] Bartels, A.; Liebscher, J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1994**, 8, 1451
- [121] Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petinof, N.; Teyssie, R.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 695
- [122] Jimenez, J. M.; Bourdelande, J. L.; Ortuno, R. M.; *Tetrahedron*, **1997**, 10, 3777
- [123] Diaz, M.; Ortuno, R.; *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, 12, 3464
- [124] Reedlich, D. E.; Sheridan, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3697
- [125] Carter, H. E.; van Abeele, F. R.; Rothrock, K. W.; *J. Biol. Chem.*, **1949**, 178, 325
- [126] Grabowski, S.; Armbruster, J.; Prinzbad, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 31, 5485
- [127] Ghost, A.; Ritter, A. R.; Miller, M. J.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5808
- [128] Cheng, H.; Keitz, P.; Jones, J. B.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7671
- [129] White, G.; *Biochem.*, **1977**, 16, 2428
- [130] Enders, D.; Klatt, M.; Funk, R.; *Synlett*, **1993**, 226
- [131] Bartels, A.; Liebscher, J.; *Synth. Commun.*, **1999**, 2, 193
- [132] Sicher, J.; Raijsner, M.; Rudinger, J.; Eckstein, M.; Sorm, F.; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1959**, 24, 3719
- [133] Acton, J. J. III, Jones, A. B.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4319
- [134] Okayama, T.; Seki, S.; Ito, H.; Takeshima, T.; Hagiwari, M.; Morikawa, T.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 1683,
- [135] Smith, J. G.; *Synthesis*, **1984**, 629
- [136] Yamada, S.; Morimatsu, K.; Yoshioka, R.; Ozaki, Y.; Seko, H.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, 9, 1713
- [137] Adger, B. M.; Barkley, J. V.; Bergeron, S.; Cappi, M. W.; Flowerdew, B. E.; Jackson, M. P.; Mc Caque, R.; Nugent, T. C.; Roberts, S. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, 3501
- [138] Bartels, A.; *Dissertation*, Humboldt Universität zu Berlin, **1995**, 46
- [139] Adam, W.; Hadjiarapoglon, J.; *Top. Curr. Chem.*, **1993**, 164, 45
- [140] a.) Bartels, A.; Jones, P. G.; Liebscher J.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3673



- b.) Bartels, A.; Jones, P. G.; Liebscher J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, 6, 1539
- [141] Memes, C.; Levai, A.; Patonay, T.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 900
- [142] Messegner, A.; Hammock, B. D.; *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1291
- [143] a.) Adam, W.; Curci, R.; Edwaerds, J.; *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 205  
b.) Adam, W.; Paredes, R.; Smerz.; A. K.; Veloza, L. A.; *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 349
- [144] Joyce, M., E.; *Diplomarbeit*, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, **1995**, 39
- [145] Quallich, G. J.; Fox, D. E.; Friedmann, R. C.; Murtiashaw, C. W.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 761
- [146] Sibi, M. P.; Shankaren, K.; Alo, B. I.; Halia, W. R.; Sneckus, V.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 26, 29
- [147] Woydowski, K., Liebscher, J.; *Synthesis*, **1998**, 1110
- [148] Zoglibi, M.; Warkentin, J.; *Can. J. Chem.*, **1993**, 6, 907
- [149] Villa, S.; Cignarelli, G.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, 30, 1337
- [150] Kuhnert, N.; Peverley, J.; Robertson, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 3215
- [151] Lipshutz, B. H.; Hackmann, C.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7437
- [152] Seebach, D.; Bürger, H. M.; Schickli, C. P.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 669
- [153] Reetz, M. T.; Röhrig, D.; *Angew. Chem.*, **1989**, 1732
- [154] Saito, S.; Yamamoto, H.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2928
- [155] Yamamoto, Y.; Asao, N.; *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2207
- [156] Berts, S. H.; Smith, R. A. O.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 8276
- [157] Clive, D. L. J.; Chittatu, G.; Curtis, N.; Kiel, W. A.; Wong, C. K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 725
- [158] Barlett, P. A.; „*Asymmetric Synthesis*“, Morrison, J. D. Ed., New York, **1993**
- [159] Brown, E.; Deroye, C.; Tonet, J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, 1605
- [160] Maddrell, S. J.; Turner, N. J.; Kerridge, W.; Crosby, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 33, 6001
- [161] Brown, J. M.; Elliot, R. L.; Griggs, L. G.; Helmchen, G.; Nill, G.; *Angew. Chem.*, **1981**, 10, 906
- [162] Pussault, P.; Mc Mills, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1983**, 5819
- [163] Autorenkollektiv; *Organikum*, 18. Auflage, Berlin, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, **1988**, 625
- [164] Cardillo, G.; Orena, M.; *Tetrahedron*, **1990**, 10, 3321
- [165] Guillerm, A.; Lavrador, K.; Guillerm, G.; *Synth. Commun.*, **1995**, 6, 877
- [166] Pervin, D. D.; Armarego, W. L. F.; „*Purification of Laboratory Chemicals*“, Oxford, **1988**
- [167] de Doer, T. J.; Dacher, H. J.; *Org. Synth. Coll.*, **1963**, 250
- [168] a.) Panfil, J.; Chmielewski, M.; Belzecki, C.; *Heterocycles*, **1986**, 6, 1609

- b.) Katritzki, A. R.; Shobana, N.; Harris, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 28, 3999
- [169] Steurer, S.; Podlech, J.; *Org. Lett.*, **1999**, 3, 481
- [170] Beifuss, U.; Gelim, H.; Noltemeyer, M.; Schmidt, H.-G.; *Angew. Chem.*, **1995**, 6, 705

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name :	Andreas Otto
Anschrift :	Brunnenstraße 159 10115 Berlin
geboren :	23. April 1967 in Leipzig
Familienstand :	ledig
Kinder :	eine Tochter (2)

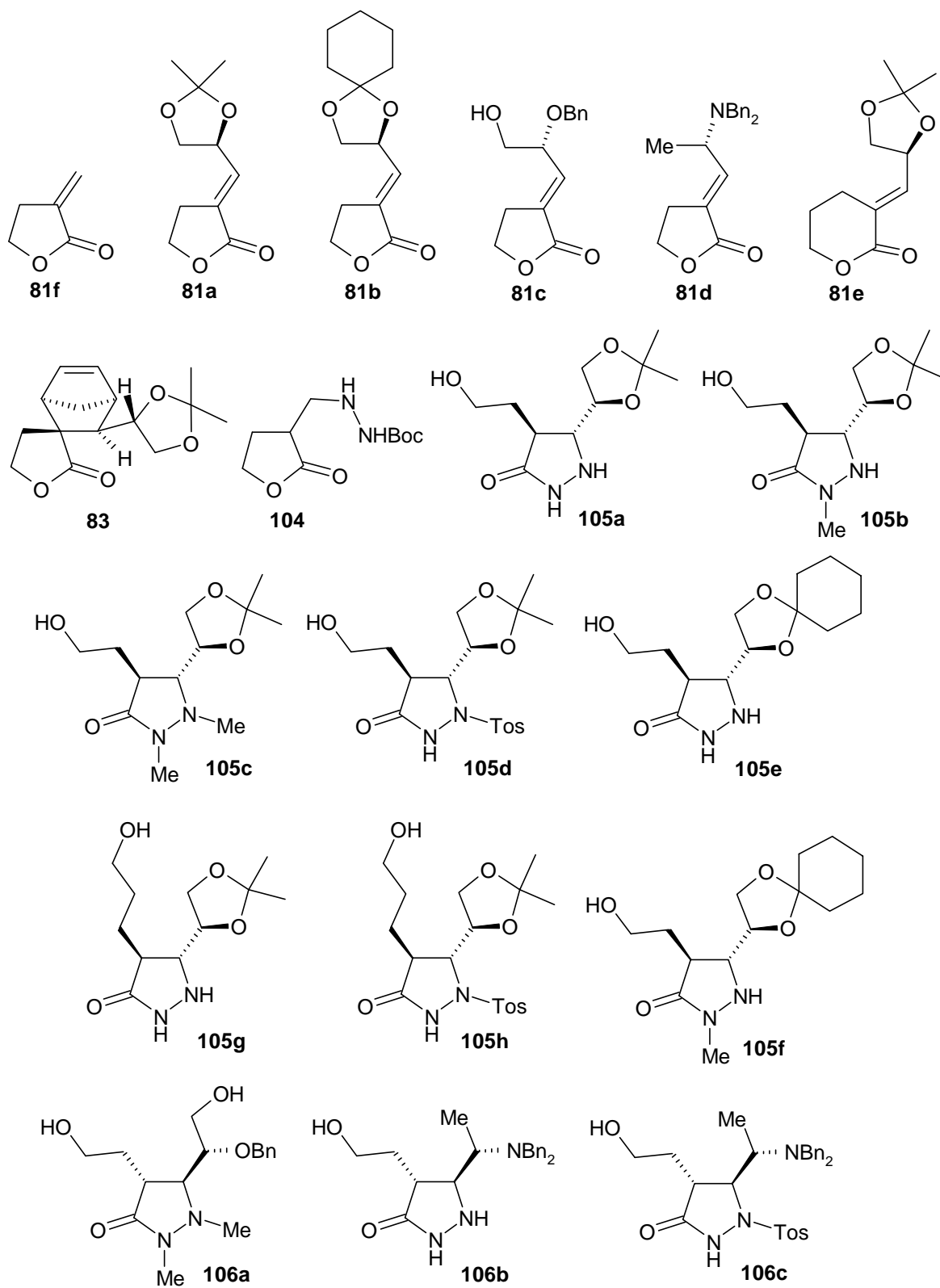
## Ausbildungsdaten

Schul Ausbildung 09/1973 - 07/1983	Polytechnische Oberschule Markkleeberg I
Berufsausbildung / Abitur 09/1983 - 07/1986	Betriebsschule im Mineralölwerk Lützkendorf Abschluß: <i>Facharbeiter für chem. Produktion mit Abitur</i>
Berufstätigkeit 08/1986 - 10/1986	Anlagenfahrer im VEB Mineralölverbundleitung Schwedt
Wehrdienst 11/1986 - 05/1988	in Halle (Saale), Regulierer, Dienstgrad Gefreiter
Studium 09/1988 - 08/1993	Studium der Fachrichtung Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin
02/1991	Vordiplomprüfung
09/1992 – 08/1993	Diplomarbeit: „ <i>Produkte der anodischen Methoxylierung von Hydantoinen und ihre Reaktionen</i> “ im Arbeitskreis Prof. Dr. W. Jugelt
Berufstätigkeit 11/1993 – 10/1994	wiss. Mitarbeiter an der Humboldt-Universität zu Berlin am Institut für Analytische Chemie und Umweltchemie im Arbeitskreis Prof. Dr. F. Scholz
Promotion / Lehrtätigkeit 11/1994-10/1999	am Institut für Organische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin im Arbeitskreis Prof. Dr. J. Liebscher Thema: „ <i>Ringtransformationen an chiralen <math>\alpha</math>-Alkylidenlactonen</i> “

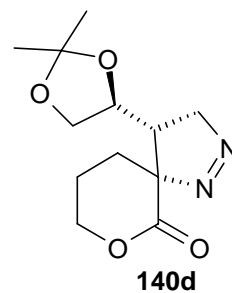
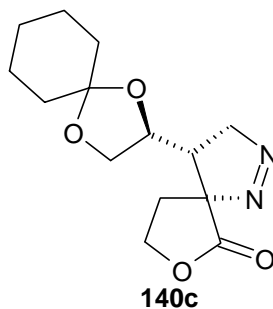
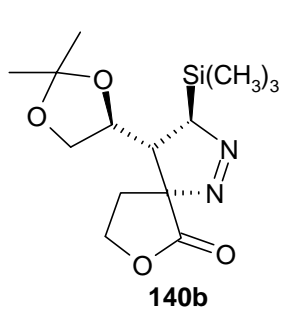
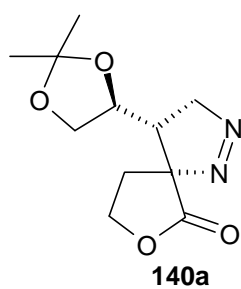
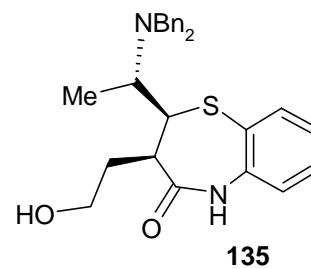
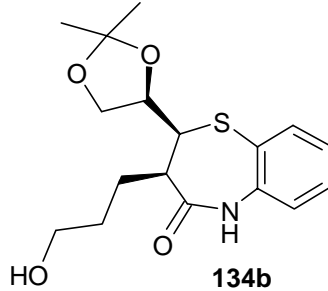
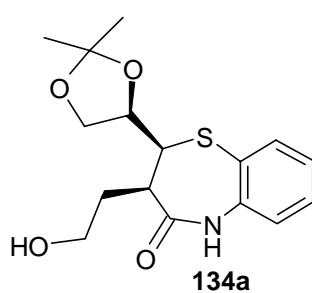
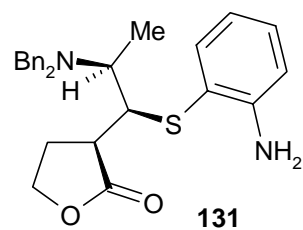
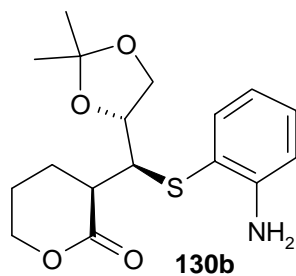
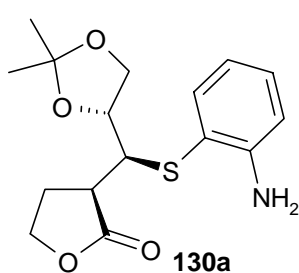
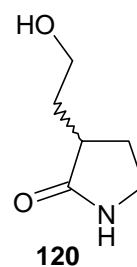
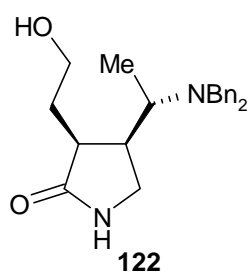
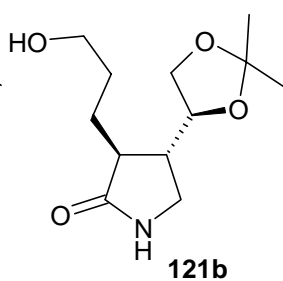
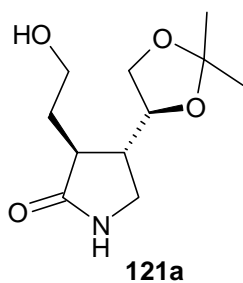
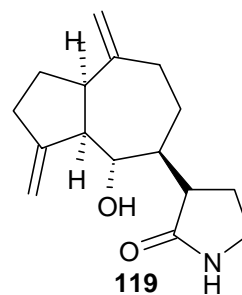
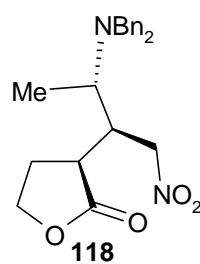
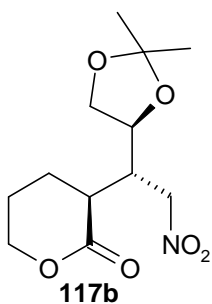
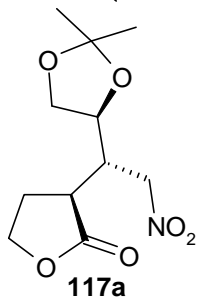
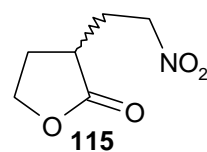
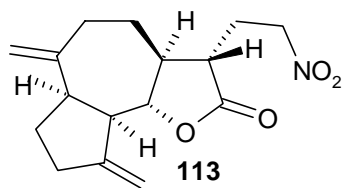
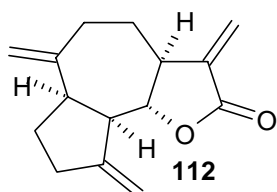
Hiermit versichere ich, Andreas Otto, daß die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt worden ist.

Andreas Otto

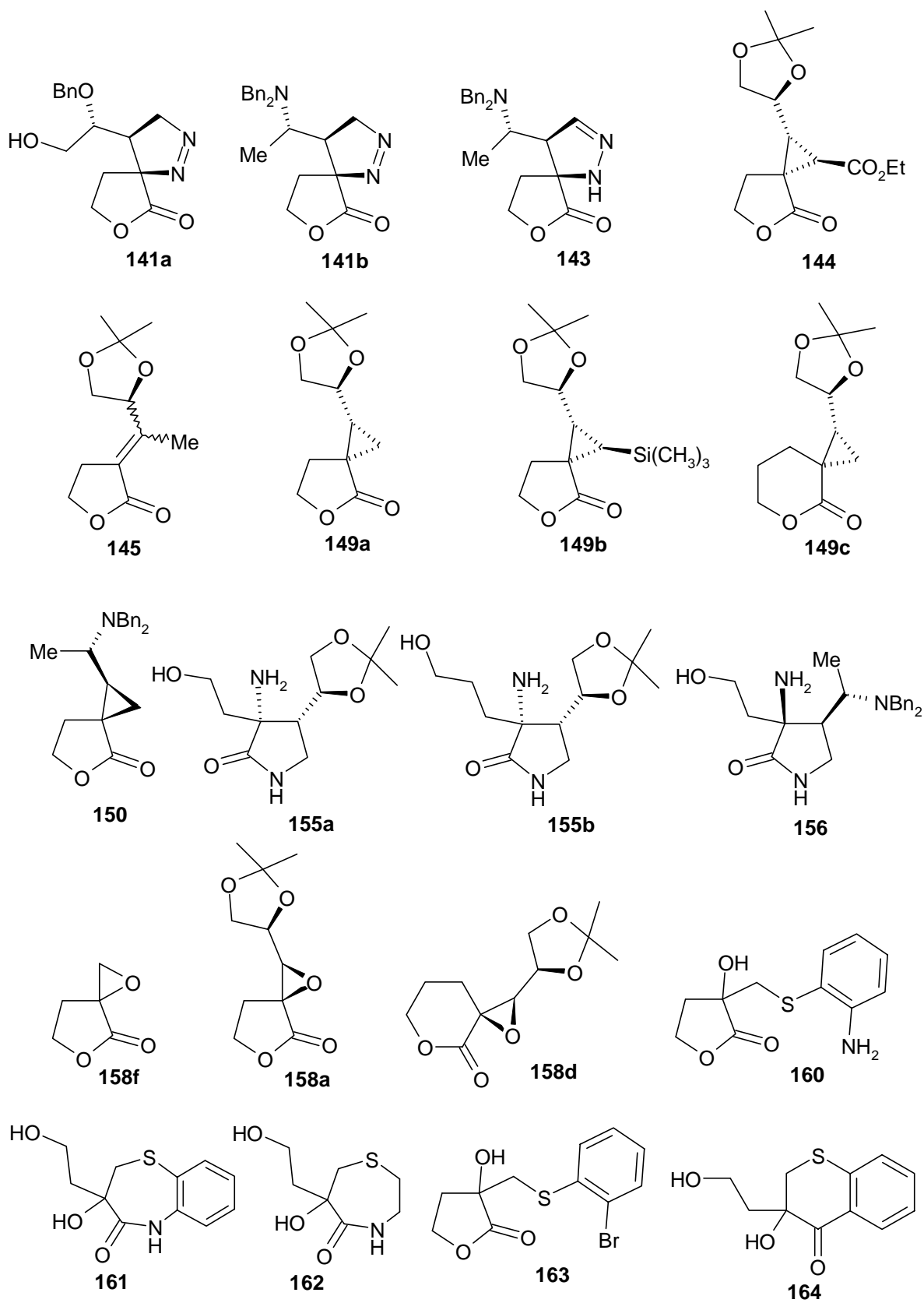
## Strukturen 81 – 106



## Strukturen 112 - 140



## Strukturen 141 – 164



Chemical structures of compounds 166a through 195c are displayed, showing various substituted tetrahydrofuran and tetrahydropyran derivatives.

Compounds 166a, 166b, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 177a, 177b, 177c, 177d, 178a, 178b, 179, 189a, 189b, 189c, 194a, 195a, 195b, 195c, and 195d are shown.



